



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences



Mardi 1^{er} décembre 2015

De 14h30 à 17h30

Académie des sciences – Grande salle des séances
23 quai de Conti, 75006 Paris

**Séance commune Académie des sciences &
Académie nationale de médecine**

DIMORPHISME SEXUEL

*Co-organisateurs : Claudine JUNIEN, Académie nationale de médecine &
Alain Jacques VALLERON, Académie des sciences*

14h30 Ouverture

Jean-François BACH, *secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences*
Daniel COUTURIER, *secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine*

14h40 Pourquoi le sexe ?

Nicole LE DOUARIN, *membre et secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences, professeur honoraire au Collège de France*

15h00 Discussion

15h10 Origines ancestrales développementales et environnementales du dimorphisme sexuel. Rôles de la génétique, de l'épigénétique et des hormones
Claudine JUNIEN, *Professeur émérite de Génétique médicale (Paris Ouest-UVSQ), INRA Jouy-en-Josas, membre correspondant de l'Académie nationale de médecine*

15h30 Discussion

15h40 Dimorphisme sexuel en cancérologie. Effets contrastés des œstrogènes dans les cancers du poumon et du colon
Henri ROCHEFORT, *membre de l'Académie Nationale de Médecine, Professeur émérite à l'université de Montpellier*

16h00 Discussion

16h10 Y a-t-il des troubles psychiatriques liés au sexe ?

Anne FAGOT-LARGEAULT, *membre de l'Académie des sciences, Professeur honoraire au Collège de France*

16h30 Discussion

16h40 Quelles recherches fondamentales et cliniques, et quel enseignement mener, sur les différences hommes femmes : le cas de la cardiologie.
Vera REGITZ ZAGROSEK, *directrice du Gender Institute (Berlin Hôpital Charité)*

17h00 Discussion

17h20 Conclusions

Claudine JUNIEN & Alain-Jacques VALLERON

INSCRIPTION - *Inscription obligatoire*
Service des séances – colloques@academie-sciences.fr



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Pourquoi le sexe ?

Nicole LE DOUARIN

On peut en effet se poser la question puisqu'il existe des êtres vivants qui se reproduisent par simple division ou clonage, un individu en produisant deux identiques par simple scission. Ce sont les bactéries ou procaryotes. Ils ont été les premiers à apparaître, entre moins 3,8 et moins 3,6 milliards d'années. La capacité de diversification métabolique des procaryotes leur a permis de s'adapter à des conditions environnementales variées et d'éviter les extinctions massives au cours des temps géologiques, mais leur évolution est caractérisée par une faible diversification morphologique et une absence quasi totale d'évolution vers la multicellularité. À partir de moins 2 milliards d'années, sont apparus les eucaryotes dont l'ADN est contenu dans un noyau et dont la structure cellulaire allait devenir bien plus complexe que celles des procaryotes. Ils ont, pour leur reproduction, recours à la procréation, un mécanisme nouveau, où l'augmentation du nombre des individus de l'espèce ne peut être accomplie par un seul, mais nécessite la coopération de deux individus. Ce mode de reproduction sexué est apparu avec les cellules nucléées. On peut donc reconnaître l'existence d'un ancêtre eucaryote commun (en anglais le « *Last Eucaryotic Common Ancestor* » ou LECA) dont tous les autres organismes sexués sont dérivés. Les eucaryotes ont d'abord existé sous une forme monocellulaire comme les amibes, ou les ciliés... mais ils ont formé parallèlement des êtres multicellulaires. L'apparition de la multicellularité a été à l'origine des êtres organisés qui ont colonisé le milieu aérien et ont connu une énorme expansion incluant des phases de radiation et d'extinction massives. Pour qu'une telle évolution soit apparue et se soit maintenue dans le monde vivant il a fallu que d'importantes modifications surviennent dans le génome des êtres sexués et qu'ils y trouvent un avantage. Cet exposé fera le point sur les réponses que l'on peut actuellement apporter à ces questions.



Origines ancestrales développementales et environnementales du dimorphisme sexuel Rôles de la génétique, de l'épigénétique et des hormones

Claudine JUNIEN

L'héritabilité non-génétique et non-culturelle de la susceptibilité/résistance aux maladies montre souvent des différences frappantes entre les hommes et les femmes. Les origines de ce dimorphisme sexuel sont en accord avec le nouveau paradigme des Origines Développementales de la Santé et des Maladies (DOHaD pour *Developmental Origins of Health and Disease*). Les origines peuvent dépendre aussi du sexe des ancêtres ou des parents qui ont aussi été exposés à différents facteurs environnementaux tout au long de leur cycle de vie. Ces expositions peuvent laisser des "empreintes" dans les marques épigénétiques (épigénome) qui entourent l'ADN (génome). Ces marques épigénétiques qui dictent l'expression coordonnée de réseaux de gènes, de manière spécifique du sexe, pourraient, à leur tour, être transmises d'une manière spécifique du sexe. Mais, il faut distinguer le dimorphisme sexuel de la transmission (par le père ou la mère) par filiation maternelle ou paternelle ou les deux, et le dimorphisme sexuel de la réponse à l'environnement, selon le sexe de la progéniture (être homme ou femme) [1, 2].

Le dimorphisme sexuel dépend, dès la conception, du sexe chromosomique (XX ou XY) puis, plus tard, avec la différenciation des gonades, d'interactions complexes entre les hormones sexuelles et les marques épigénétiques de gènes de l'X et de l'Y, dont les produits régulent à leur tour des gènes autosomiques. Le développement précoce représente une période cruciale. En effet l'épigénome du fœtus et celui du jeune enfant sont particulièrement sensibles aux effets de l'environnement. C'est au cours de cette période que l'individu construit son capital santé pour répondre plus ou moins bien aux aléas de la vie. Des différences dans des marques et des modificateurs épigénétiques ont révélé l'existence de différents mécanismes d'adaptation à divers facteurs environnementaux chez les mâles et les femelles. Ainsi, toutes les différences entre les sexes observées plus tard sont la résultante des effets des différentes voies de gènes impliquées chez le mâle et la femelle, et de la façon dont les effets des expositions précoces interagissent avec elles, aboutissant ainsi à des réponses spécifiques pour les hommes et pour les femmes.

Ces données qui rendent compte des différences entre les sexes dans la vulnérabilité à certains facteurs, ainsi qu'en terme de diagnostic, pronostic et mortalité, soulignent la nécessité d'étudier les deux sexes en recherche et en clinique. L'identification des mécanismes spécifiques du sexe, ainsi que les facteurs qui confèrent une protection contre un facteur délétère dans l'un des sexes, représentent une nouvelle approche largement ignorée. Cette approche permettra de faire face à des environnements et des maladies plus délétères pour un sexe que pour l'autre. Nos résultats fournissent la preuve de concept que l'abolition, la récupération ou le changement de direction du dimorphisme sexuel de base représente une nouvelle stratégie, sous-estimée, pour détecter des mécanismes impliqués en pathologie. Cela pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour la prévention et le traitement, adaptées de manière plus précise aux mâles et aux femelles.

1. Junien C, Fneich S, Panchenko P, Voisin S. Sexual Dimorphism and DOHaD through the Lens of Epigenetics: Genetic, Ancestral, Developmental, and Environmental Origins from Previous to the Next Generation(s). *In The Epigenome and Developmental Origins of Health and Disease- Edited by Cheryl Rosenfeld, Academic Press/Elsevier 2015.*

2. Junien C, Gabory A, Attig L. [Sexual dimorphism in the XXI(st) century]. *Med Sci (Paris) 2012; 28 : 185-92.*



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Dimorphisme sexuel en cancérologie Effet contrasté des œstrogènes dans les cancers du poumon et du colon

Henri ROCHEFORT

Les hormones sexuelles modifient, outre les cancers hormonaux-dépendants classiques (sein, prostate, endomètre, ovaire), qui sont spécifiques à chaque sexe, l'émergence ou l'évolution d'autres cancers, qui se développent dans les deux sexes. Cette influence varie selon le type de cancers. Je me limiterai aux cancers du poumon et du colon, deux des cancers les plus fréquents et parmi les plus agressifs. Ces cancers ont des caractéristiques différentes chez l'homme et chez la femme, en partie dues aux hormones ovariennes, comme l'indiquent les résultats de l'essai randomisé WHI des femmes traitées pour leur ménopause et suivies pendant plus de dix ans, ainsi que les nombreuses études expérimentales *in vitro* et *in vivo*.

La femme est doublement exposée au risque de cancer du poumon, non seulement par une augmentation continue de sa consommation de tabac, mais aussi par l'effet délétère des œstrogènes dans ses poumons. En revanche, les hormones ovariennes semblent relativement protéger les femmes du cancer colorectal dont l'incidence est inférieure à celle de l'homme sans qu'une étiologie chromosomique ou nutritionnelle ne soit évidente. Le rôle suppresseur de tumeur du récepteur bêta des œstrogènes est proposé sur la base de nombreuses études expérimentales.

L'effet opposé des œstrogènes via leur récepteur dans les cancers du poumon et du colon n'exclut cependant pas l'influence de mécanismes non hormonaux qui seraient différents dans les deux sexes, tels que l'intervention de gènes codés par les chromosomes sexuels ou des différences de régulation épigénétique dont l'étude ne fait que commencer.

En pratique, il pourrait être utile de considérer le sexe pour la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules, en associant des anti-œstrogènes à d'autres thérapies ciblées sur le récepteur de l'EGF, lequel est fréquemment muté chez la femme. Mais, il faudrait surtout convaincre les femmes, comme les hommes, de réduire leur consommation de tabac et les aider à tous les niveaux dans cette démarche.



Y a-t-il des troubles psychiatriques liés au sexe ?

Anne Fagot-LARGEAULT

Les troubles mentaux et/ou comportementaux qu'on apprend à diagnostiquer en psychiatrie sont répertoriés au chapitre V de la classification internationale (ICD-10, 1992) et plus récemment dans le DSM-5 (1993). Ce dernier donne, pour chaque maladie, les facteurs liés au sexe, ou liés à la culture, qui peuvent éclairer le diagnostic. La question du sexe est donc explicitement posée pour les maladies mentales. Il en ressort que ces maladies sont, pour la plupart, très équitablement réparties entre hommes et femmes. Ainsi, la schizophrénie (prévalence : 0,7 %), les grands troubles bipolaires (maniaco-dépressifs : 0,6 %), les troubles obsessionnels-compulsifs (TOCs : environ 2 %), le syndrome de stress post-traumatique (PTSD) ne discriminent pas selon le sexe.

En même temps que des facteurs culturels, on relève l'influence du cycle hormonal féminin dans certaines pathologies (dysphorie de la période prémenstruelle, du *postpartum*). Les troubles anxieux (phobies, panique), les états dépressifs, les troubles de l'alimentation (boulimie) sont plus fréquents chez les filles, et les comorbidités diffèrent : les filles s'effondrent, abandonnent ; les garçons cherchent appui dans l'alcool (ou autre drogue) ; là où il y a risque suicidaire, les tentatives sont plus fréquentes chez les femmes, plus souvent réussies chez les hommes. On croit que l'anorexie mentale est une maladie typiquement féminine, mais ce serait seulement parce que sa forme masculine tend à être classée comme autisme.

Ce qui nous intéresse ici particulièrement, ce sont les troubles du spectre autistique, diagnostiqués beaucoup plus souvent chez l'homme que chez la femme (4 :1), au point qu'on a parlé d'un « effet protecteur du sexe féminin » (*the female protective effect*) ; mais le sex ratio a été récemment ramené à (2 :1). On identifie un trouble autistique par deux types de signes : 1) communication sociale déficitaire (pouvant aller jusqu'à l'absence de langage), 2) comportement stéréotypé, rigide, répétitif. La recherche génétique ayant suggéré un lien entre autisme, retard mental, et syndrome de l'X-fragile (malformation du gène FMR1, sur le chromosome X, entraînant un déficit de la protéine FMRP), on a pu imaginer l'explication suivante : chez ceux qui portent dans leur génome un X-fragile, la différence est que la femme XXfra a aussi un X sain, tandis que l'homme YXfra n'a que cet X fragile. Mais, on sait à présent que si l'X-fragile peut être une 'cause' d'autisme, cela ne concerne qu'un très faible pourcentage des cas d'autisme. Une recherche génétique active et systématique depuis une quinzaine d'années a permis de repérer chez les personnes diagnostiquées 'autistes' un grand nombre de mutations *de novo*, c'est-à-dire qui ne viennent pas des parents, et qui se sont produites après la fécondation. Ces mutations 'au hasard' sont en gros les mêmes chez les filles et chez les garçons, mais il peut sembler que les filles s'en arrangent mieux, du moins si leurs mutations sont légères, d'où l'idée qu'elles sont « protégées ». En réalité, il s'agit peut-être d'un biais lié au diagnostic. La recherche sur le développement du cerveau n'est pas encore en mesure de répondre à la question posée, et en attendant, l'autisme ne peut plus être tenu pour un 'privileège' masculin.

Lai Meng-Chuan, Baron-Cohen Simon, Buxbaum Joseph D, 'Understanding autism in the light of sex/gender', *Molecular autism*, 2015, 6 : 24.

Singer Lauren, 'Thought about sex and gender differences from the next generation of autism scientists', *Molecular autism*, 2015, 6 : 52.

American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition 5DSM-5*, 2013.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Académie
Nationale
de
Médecine

Quelles recherches fondamentales et cliniques, et quel enseignement mener sur les différences hommes femmes ?

Le cas de la cardiologie

Vera REGITZ-ZAGROSEK

Le but de la médecine de genre est simple : elle veut mieux comprendre les maladies des femmes et des hommes pour donner un traitement optimal à chacune et chacun. La médecine de genre n'est pas une médecine de femmes, c'est plutôt une médecine personnalisée, qui inclut la dimension du genre. Elle veut identifier de nouveaux mécanismes protecteurs ou délétères spécifiques pour un sexe/genre - en comparant les hommes et les femmes - avec le but de développer de nouvelles thérapies. Ceci exige des recherches sur les manifestations des maladies, les facteurs de risque biologiques ou socioculturels, l'histoire naturelle et le décours des maladies dans les deux genres. Avec ces informations, on peut développer les stratégies diagnostiques ou les thérapies mieux adaptées. Par exemple, la médecine de genre aimerait comprendre pourquoi la mortalité est plus importante chez les jeunes femmes après un infarctus, ou pourquoi la mort subite affecte surtout les jeunes hommes, alors qu'on voit plus de cardiomyopathie de stress Takotsubo et de maladies coronaires micro-vasculaires chez les femmes, ainsi que plus d'effets secondaires avec plusieurs médicaments à visée cardiovasculaire. Afin d'arriver à inclure des analyses de sexe et genre de manière prospective dans toutes les études cliniques, il faut obtenir l'inclusion d'un nombre suffisant d'hommes et de femmes au moins pour une analyse de tendance et la prise en compte des facteurs confondants spécifiques pour les genres. Il n'est plus acceptable d'extrapoler à l'autre genre, sans avoir vérifié les résultats obtenus dans un des deux genres.

La recherche fondamentale vise à découvrir les mécanismes qui déterminent la vie cellulaire d'une manière « sexo-spécifique », dans le métabolisme énergétique, la reproduction et la mort cellulaire. Il apparaît par exemple que les cellules mâles sont plus sensibles aux facteurs de stress environnemental. La plupart des animaux utilisés dans la recherche sont des mâles, alors que l'utilisation des animaux femelles peut démontrer des résultats tout à fait différents. La recherche de nouveaux médicaments doit donc se faire chez les animaux des deux sexes et les doses des médicaments doivent être déterminées séparément pour les femelles et pour les mâles. On peut citer comme exemples célèbres de l'efficacité différente des médicaments les digitaliques et les anti-arythmiques, mais ils en existe bien d'autres.

La formation en médecine de genre doit s'adresser non seulement aux étudiants en médecine, mais aussi aux médecins déjà en activité, aux chercheurs, aux enseignants, aux politiques. Au Berlin Hôpital Charité nous avons réussi à intégrer de façon satisfaisante la médecine de genre dans les études de médecine. Le *curriculum* obligatoire commence en première semaine du premier semestre par un focus sur la médecine de genre. Puis, sexe et genre sont intégrés dans plusieurs cours chaque année. En outre, il existe un programme d'*e-learning* en allemand et en anglais, qui peut être adapté d'une manière flexible aux besoins des professionnels, des chercheurs et d'autres disciplines, comme, par exemple, la santé publique.

En résumé, la médecine de genre doit être un domaine de recherche indépendant mais en relation avec toutes les autres disciplines biomédicales. Il est nécessaire de considérer sexe et genre dans tous les projets de recherche clinique et d'épidémiologie, dans le développement de médicaments, dans la recherche fondamentale, dans la formation universitaire et extra-universitaire. En somme, dans tout le système médical !