



Communiqué de presse

**Le 11<sup>ème</sup> Colloque Médecine et Recherche de la Fondation Ipsen  
dans la série Endocrinologie :  
« Origines multiples des différences sexuelles dans le cerveau. Les  
fonctions neuroendocriniennes et leurs pathologies. »**

**Paris (France), le 29 novembre 2011** – Bien qu'elles aient été clairement mises en évidence, les différences de comportement entre les hommes et les femmes restent mal comprises. Elles résultent de mécanismes complexes. Les comportements reproducteurs et maternels, les différences cognitives ou en rapport avec l'agressivité résultent tous d'un mélange d'influences génétiques, épigénétiques, développementales et hormonales. Chez l'homme, à tout ceci s'ajoutent les effets de la programmation sociale et culturelle. Des perturbations de ces processus peuvent aboutir à des pathologies telles que l'autisme et les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité, ainsi que de syndromes plus rares résultant de déséquilibres hormonaux. Douze spécialistes, européens et américains, de ces questions ont exposé l'état actuel des données en ce domaine à l'occasion du dernier Colloque Médecine et Recherche en Endocrinologie. Organisé par la Fondation IPSEN le lundi 28 novembre 2011, cette manifestation était proposée par Donald Pfaff (*Rockefeller University, New York, États-Unis*) et Yves Christen (*Fondation IPSEN, Paris, France*).

Au début de la vie embryonnaire, l'embryon de mammifère est dans un premier temps essentiellement féminin – les gonades masculines se différencient seulement quand un ou plusieurs gènes du chromosome Y propre au sexe masculin activent une cascade de réactions qui conduisent à la production locale de testostérone, et suppriment la voie féminine de développement. Les hormones sexuelles circulantes influencent plus tard le développement de parties spécifiques du cerveau, en particulier l'hypothalamus qui régule la production de nombreuses hormones, notamment celles impliquées dans la reproduction, l'allaitement et les soins maternels, ainsi que dans les réponses au stress.

Chez la plupart des mammifères, l'animal femelle adulte dépense 95 % de son temps et de son énergie à la reproduction et au soin maternel, ce qui a créé une pression sélective considérable, en particulier sur le développement interdépendant de l'hypothalamus et du placenta, lui-même source d'hormones (Eric Keverne, *University of Cambridge, Royaume-Uni*). La coexistence de trois générations pendant la gestation, la mère, le fœtus et les oocytes présents dans le fœtus femelle – contribue à la transmission évolutive des effets de cette pression.

La différenciation sexuelle de l'hypothalamus met en jeu la régulation épigénétique de la transcription des gènes. L'activation hormonale des gènes induit des modifications de structure de la chromatine dans les neurones, en particulier des modifications des histones qui déterminent si un gène est transcrit ou pas (Pfaff). Un autre mécanisme épigénétique, connu sous le terme d'empreinte parentale, identifie l'origine parentale de nombreux gènes impliqués dans la reproduction et le comportement déterminé sexuellement (Keverne ; Catherine Dulac, *Harvard University, Cambridge, États-Unis*). L'empreinte parentale est une forme dynamique essentielle de régulation épigénétique de la fonction de l'hypothalamus (Dulac). Elle permet la coordination de l'expression de gènes entre l'hypothalamus et le placenta (Keverne). Chez la souris, plus de 1 000 gènes soumis à l'empreinte parentale ont été identifiés dans des régions du cerveau régulant les fonctions sociales, de motivation et homéostatiques (Dulac).

Indépendamment de leurs effets au niveau de l'hypothalamus, les différences entre les cerveaux masculin et féminin ont fait l'objet de longs débats. Une évaluation attentive des modifications de taille de différentes structures cérébrales entre les âges de 3 ans et 30 ans révèle que les cerveaux

masculin et féminin sont plus semblables que différents (Jay Giedd, *National Institute of Mental Health, Bethesda, États-Unis*). Dans les deux sexes, certaines régions deviennent adultes plus tôt que d'autres mais en général, les cerveaux féminins sont adultes plus rapidement que les cerveaux masculins. Une meilleure compréhension de l'origine de ces différences permettrait de mieux comprendre les comportements et les maladies plus fréquemment associés à un sexe qu'à l'autre. Certaines de ces différences se situent au niveau microscopique : on est en train de découvrir des différences liées au sexe relatives à la quantité et la densité des synapses dans le lobe temporal du cortex (Javier DeFelipe, *Universidad Politécnica de Madrid, Espagne*).

Outre l'orientation du développement du système reproducteur masculin, la testostérone exerce également une action puissante sur le cerveau fœtal et néonatal, et en conséquence sur la genèse du comportement de type masculin, notamment les préférences de jouet, l'orientation sexuelle, l'identification du sexe et certaines capacités cognitives (Melissa Hines, *University of Cambridge, Royaume-Uni*). L'effet des influences sociales et culturelles sur cette programmation biologique est en cours d'étude, en particulier dans une pathologie appelée l'hyperplasie surrénale congénitale, dans laquelle un défaut génétique conduit les femmes à présenter des caractéristiques comportementales masculines et des organes génitaux ambigus, du fait de la production d'androgènes et d'œstrogènes (Hines ; Phyllis Speiser, *Hofstra North Shore LIJ School of Medicine, New York, États-Unis*). Les études portant sur le développement du cerveau, les fonctions cognitives et les choix de comportement chez les femmes affectées indiquent que le comportement humain n'est pas totalement dicté par les hormones (Speiser).

Le comportement de type masculin semble s'exprimer à l'extrême chez les personnes atteintes d'autisme, qui est dans tous les cas bien plus prévalent chez les hommes. Les taux fœtaux de testostérone, qui influencent le développement cérébral, la stimulation, et le comportement social et de communication, semblent exercer des effets importants sur le développement du comportement autistique, mais une prédisposition génétique et un stress tôt dans la vie contribuent probablement également à la maladie (Pfaff ; Simon Baron-Cohen, *University of Cambridge, Royaume-Uni*). Les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité sont également beaucoup plus fréquents chez les garçons que chez les filles, bien que dans une certaine mesure, ceci puisse refléter un biais de diagnostic (James Swanson, *University of California, Irvine, Californie, États-Unis*). Cette pathologie peut également avoir des origines développementales, et faire intervenir des facteurs de risque tels que le stress pendant la grossesse ou l'obésité maternelle, et certaines anomalies des rythmes circadiens sont actuellement retrouvées chez les enfants touchés. Le stress prénatal, en particulier la pré-éclampsie et un retard de croissance, semble être un facteur important de développement d'un trouble dépressif majeur et de risque accru de maladie cardiovasculaire plus tard dans la vie, une association qui touche davantage les femmes que les hommes (Jill Goldstein, *Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, États-Unis*). Le stress perturbe le développement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien du fœtus et conduit à des déficits dans les circuits de réponse au stress spécifiques du sexe, dans la régulation endocrinienne et dans la régulation cardiaque parasympathique.

La testostérone n'est pas la seule hormone qui influence le cerveau et le comportement – le système sérotoninergique est également impliqué dans l'agressivité et dans des troubles psychiatriques marqués par une impulsivité et une agressivité importantes, qui ont tendance à être plus fréquents chez les hommes que chez les femmes (Francesca Ducci, *King's College, Londres, Royaume-Uni*). Plusieurs variants des gènes impliqués dans ce système ont été reliés à l'agressivité et à la réactivité au stress lors d'études sur des familles, sur des personnes atteintes du trouble de la conduite et du trouble de la personnalité antisociale et sur des prisonniers finlandais violents. Le risque élevé chez les hommes présentant ces variants est associé aux taux de testostérone, à un traumatisme dans l'enfance et à d'autres formes de stress, ainsi qu'à la consommation d'alcool.

S'agissant de l'œstrogène, l'hormone féminine, la situation est un peu différente. Comme les fœtus des deux sexes sont baignés dans l'œstrogène maternel, cette hormone semble avoir peu d'effet sur la différenciation sexuelle du cerveau. À l'autre extrémité de la vie cependant, le déclin des niveaux d'œstrogène chez les femmes ménopausées a été associé à un risque accru d'accident vasculaire



cérébral, de maladie neurodégénérative et d'ostéoporose (Phyllis Wise, *University of Washington, Seattle, États-Unis*). Certaines études ont conclu qu'un traitement à base d'œstrogène après la ménopause peut être délétère, mais un ré-examen des modèles animaux d'accident vasculaire cérébral montre que l'œstrogène présente une forte action anti-inflammatoire dans cette situation pathologique et dans la septicémie, à condition d'être administré juste après son déclin.

De façon générale, les orateurs de ce colloque ont insisté sur la complexité des facteurs impliqués dans la régulation du comportement humain. Les différences de comportement entre les sexes résultent d'un enchevêtrement d'influences : les gènes, les hormones, le stress pendant la grossesse, les événements de la vie, la programmation sociale et culturelle contribuent tous au large spectre des variations de comportements observées dans les deux sexes. En dehors de la compréhension approfondie de pathologies graves allant de l'autisme et des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité à la réactivité au stress, à la dépression et à l'agressivité extrême, toutes ces maladies tirent leurs racines de ce réseau imbriqué dont une connaissance approfondie devrait donner des pistes pour la prévention et le traitement.

### **La Fondation Ipsen**

Créée en 1983 sous l'égide de la Fondation de France, la Fondation Ipsen a pour vocation de contribuer au développement et à la diffusion des connaissances scientifiques. Inscrite dans la durée, l'action de la Fondation Ipsen vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens, échanges indispensables en raison de l'extrême spécialisation de ces professions. L'ambition de la Fondation Ipsen est d'initier une réflexion sur les grands enjeux scientifiques des années à venir. La Fondation a développé un important réseau international d'experts scientifiques qu'elle réunit régulièrement dans le cadre de Colloques Médecine et Recherche, consacrés à six grands thèmes: la maladie d'Alzheimer, les neurosciences, la longévité, l'endocrinologie, l'arbre vasculaire et le cancer. Par ailleurs, en 2007, la Fondation Ipsen a initié trois nouvelles séries de réunions en partenariat: d'une part avec le *Salk Institute* et la revue *Nature* sur le thème de la complexité biologique; d'autre part, avec la revue *Nature* sur le thème « Émergence et Convergence »; et enfin, avec la revue *Cell* et le *Massachusetts General Hospital* sur le thème « *Exciting Biologies* ». Depuis sa création, La Fondation Ipsen a organisé une centaine de conférences internationales, publié 72 ouvrages chez des éditeurs de renom et 219 numéros de sa brochure d'information bimestrielle *Alzheimer Actualités*. Elle a également attribué plus d'une centaine de prix et bourses depuis sa création.

### **Pour plus d'informations :**

Isabelle de Segonzac, Image Sept

E-mail : [isegonzac@image7.fr](mailto:isegonzac@image7.fr)

Tél. : +33 (0)1 53 70 74