

Chroniques génomiques

Clap de fin pour le « gène de l'homosexualité »

Bertrand Jordan

En 1993, déjà...

La nouvelle génétique médicale a connu ses premiers succès dans les années 1980 avec l'identification des gènes impliqués dans la myopathie de Duchenne (1987), la mucoviscidose (1989) ou la maladie de Huntington (1993), entre autres. Ces réussites ont encouragé les chercheurs à s'attaquer à des affections psychiatriques ou à des comportements pour lesquels une influence génétique paraissait très probable, alors même que les données familiales indiquaient un schéma de transmission complexe. S'en suivirent une série d'études dont les résultats s'avéraient contradictoires au point de désespérer les rédacteurs des *News & Views* de *Nature Genetics* : *A manic depressive history*¹ en 1996 [1] pour la maladie bipolaire, ou *The maddening hunt for madness genes* en 1997 [2] pour la schizophrénie. À la même période paraissait en 1993 dans la prestigieuse revue *Science* un article de l'équipe de Dean Hamer intitulé *A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation* [3], aussitôt rapporté dans les pages magazine de la même revue sous le titre nettement plus alléchant de *Evidence for homosexuality gene* [4]. En fait, il ne s'agissait nullement de l'identification d'un gène, mais de la mise en évidence d'une liaison génétique entre des marqueurs génétiques situés sur l'extrémité du chromosome X et le comportement homosexuel, une « localisation » comme on disait à cette époque où il fallait souvent plusieurs années pour aller de cette localisation à l'identification effective d'un gène – lorsqu'on y arrivait. Cette annonce fut immédiatement médiatisée, suscita l'enthousiasme des adeptes du « tout génétique », l'inquiétude des spécialistes de l'éthique et un intense intérêt (généralement favorable) de la part des associations homosexuelles. Mais elle subit le sort de bien des travaux de cette époque : elle fut contredite par des études ultérieures [5] et tomba peu à peu dans un relatif oubli.



UMR 7268 ADÉS, Aix-Marseille,
Université /EFS/CNRS ;
CoReBio PACA, case 901,
Parc scientifique de Luminy,
13288 Marseille Cedex 09,
France.
brjordan@orange.fr

Le renouveau des analyses génétiques sur les maladies multigéniques

En fait, il fallut se rendre à l'évidence : les méthodes des années 1990, reposant sur l'étude génétique de familles et sur quelques dizaines (ou, plus tard, centaines) de marqueurs polymorphiques répartis sur les chromosomes humains n'étaient performantes que pour des affections « Mendéliennes », dans lesquelles la maladie est causée par un défaut dans un gène majeur, toujours (ou presque) le même. Mais dès que plusieurs gènes étaient en cause, l'effet de chacun d'eux sur le phénotype étant forcément plus faible et la transmission au sein de familles obéissant à des règles plus complexes, ces techniques manquaient cruellement de puissance statistique. Compte tenu des critères statistiques trop laxistes de l'époque, elles aboutissaient à des localisations dont la plupart s'apparentaient à des faux positifs. Le paysage commença à changer vers la fin des années 2000, grâce au séquençage de l'ADN humain, à la découverte de très nombreux polymorphismes répartis de long des chromosomes, les SNP (*single nucleotide polymorphism*), et à la mise au point des « puces à ADN » ou *microarrays* qui devinrent rapidement capables d'analyser près d'un million de SNP par simple hybridation d'un échantillon d'ADN. C'est alors que se développèrent les approches dites « balayage du génome » ou GWAS (*genome-wide association studies*), dans lesquelles on analyse l'ADN de milliers de malades et d'autant de témoins afin de repérer si certains allèles de certains SNP s'avèrent

¹ La psychose maniaco-dépressive, aujourd'hui appelée maladie bipolaire.



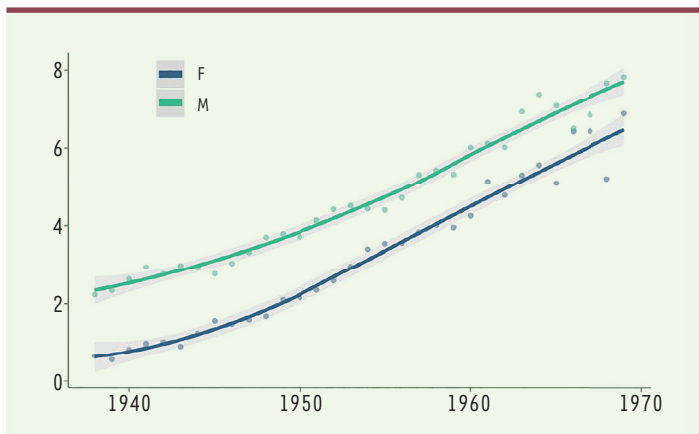


Figure 1. Proportion (%) de personnes (UK Biobank) se déclarant homosexuelles en fonction de leur année de naissance. Femmes : courbe bleue, hommes : courbe verte (extrait partiel et remanié de la figure 1 de [6]).

associés avec l'affection : si c'est le cas, ils doivent se trouver dans ou à proximité d'un gène dont certaines formes influent sur le risque de maladie. Moyennant des critères statistiques très stricts pour éviter les associations apparentes mais dues au hasard, cette approche s'est révélée efficace et reproductible : les études successives portant sur des nombres croissants de patients retrouvent les SNP déjà repérés tout en en ajoutant de nouveaux grâce à leur puissance augmentée. Après le très grand nombre de GWAS s'attaquant avec succès à des affections complexes (diabète, maladie de Crohn, schizophrénie, par exemple), il était temps de reprendre l'analyse des (éventuels) déterminants génétiques de l'homosexualité en employant cette technique maintenant bien éprouvée et les importantes banques de données aujourd'hui disponibles.

Une analyse à très grande échelle

L'analyse, parue fin Août 2019 dans la revue *Science* [6], a tiré parti des banques existantes et principalement de la *UK Biobank* britannique² qui rassemble les données de près de 500 000 volontaires avec pour chacun d'eux un profil phénotypique et clinique très complet et un profil génétique portant sur près d'un million de SNP. Cette précieuse ressource est disponible pour toutes les équipes de recherche et a déjà permis de très nombreuses études. Le profil enregistré pour chaque participant (grâce à un questionnaire en ligne très détaillé que l'on peut consulter sur le site de la banque) comporte une section sur l'orientation sexuelle : le travail de Ganna *et al* a donc consisté en une exploitation approfondie de ces données, sans qu'il soit nécessaire de procéder à aucune nouvelle expérience. Le critère choisi est très simple : est répertoriée comme homosexuelle toute personne qui a déclaré avoir eu au moins une fois un rapport sexuel avec une personne du même sexe (nous discuterons plus tard ce critère et des limites qu'il entraîne). Dans l'échantillon utilisé de la *UK Biobank* (un

peu plus de 400 000 personnes), la prévalence de l'homosexualité ainsi définie est de 4,1 % pour les hommes, 2,8 % pour les femmes. Notons tout de suite une forte corrélation inverse entre cette caractéristique et l'âge : pour les femmes nées en 1940, la proportion d'homosexuelles est de 0,9 %, elle monte à 7 % pour celles qui sont nées en 1970 ; pour les hommes, elle passe de 2 à près de 8 % (Figure 1) – ce qui montre bien que la génétique n'explique pas tout !

Les auteurs commencent par estimer l'héritabilité³ de ce comportement en étudiant la corrélation entre la proximité des personnes (déterminée d'après la similitude de leurs profils génétiques) et la concordance de leurs orientations sexuelles. Ils arrivent ainsi à une valeur de 32 %, valeur qui reste approximative puisque la barre d'erreur va de 11 à 54 %, mais qui est assez compatible avec les estimations fondées sur les études de vrais et faux jumeaux [7]. Dans cet échantillon de personnes, et avec la définition choisie pour l'homosexualité, on trouve donc bien une héritabilité notable (dans le cas contraire, l'étude n'aurait plus d'objet !). Les auteurs procèdent alors à une analyse GWAS sur cette population (à laquelle ils ajoutent près de 70 000 personnes issues de la base de données de l'entreprise *23andMe*⁴). Seuls deux locus montrent une association significative. Mais en répétant l'étude sur les seuls participants masculins, on trouve deux locus supplémentaires, et sur les femmes un locus additionnel. Au total, cinq locus statistiquement significatifs résultent de cette étude, situés sur les chromosomes 4, 7, 11, 12 et 15. Mais les effets de ces variations sont très faibles : pour le locus du chromosome 11, par exemple, l'allèle « positif » correspond à une augmentation de 0,4 % de la proportion d'homosexuels. Ces quelques locus sont bien significatifs, mais aucun d'eux n'a d'effet majeur et à eux tous ils ne rendent compte que d'une faible partie de l'héritabilité. Il n'existe donc pas de gène ayant une influence notable sur la tendance à l'homosexualité, dont la part génétique résulte de l'addition des effets très faibles de très nombreux gènes. On peut estimer l'effet de l'ensemble des SNP (ce que l'on appelle un score polygénique [8]), et dans ce cas on arrive à une valeur de 17 % pour l'héritabilité portée par l'ensemble des SNP mesurés (avec encore des limites larges, de 8 à 25 %). C'est nettement moins que l'héritabilité estimée *via* la parenté (32 %), on retrouve une fois encore le phénomène de l'« héritabilité manquante » qui peut

² www.ukbiobank.ac.uk

³ Héritabilité : le pourcentage de la variation d'un caractère attribuable aux variations génétiques.

⁴ Entreprise commerciale établissant le profil génétique de ses clients et pouvant (avec leur accord) donner accès à ces résultats une fois anonymisés.

être liée à des SNP non mesurés, à des effets additifs entre variants... ou à une cause encore inconnue.

Des études plus détaillées grâce à la richesse des phénotypes enregistrés

L'étude des gènes situés à proximité des cinq SNP repérés est un peu décevante, on trouve néanmoins que le locus repéré sur le chromosome 11 est situé dans une région comportant de nombreux gènes de récepteurs olfactifs, et que celui qui est situé sur le chromosome 15 est assez proche d'un gène appelé *TCF12* (*transcription factor 12*) supposé intervenir dans la différenciation sexuelle. Il s'agit là des deux locus apparaissant uniquement lors de l'analyse des participants masculins, et des seuls pour lesquels on puisse suggérer une interprétation biologique – qui reste à démontrer. Les auteurs étudient également les éventuelles corrélations entre l'homosexualité (telle qu'ils la définissent) et un grand nombre de traits de comportement (répertoriés dans les profils phénotypiques) : les corrélations les plus nettes, surtout pour les hommes (coefficient de corrélation de l'ordre de + 0,5), concernent l'usage du cannabis et le nombre de partenaires sexuels. Ces deux comportements correspondent de manière évidente à des traits culturels de la « communauté homosexuelle » et n'ont sans doute pas grand-chose à voir avec la génétique... Le caractère binaire et simplificateur de la définition adoptée pour l'homosexualité pousse aussi les auteurs à utiliser des critères plus détaillés (dans la limite de ce qui est répertorié dans le profil) et notamment à procéder à des analyses GWAS pour lesquelles le critère discriminant est la proportion de partenaires du même sexe parmi l'ensemble des partenaires⁵. L'effectif des participants est bien sûr plus faible, et ne permet pas de repérer des locus, mais il est néanmoins possible d'évaluer les corrélations génétiques entre ces différentes catégories. La conclusion la plus importante est que les effets génétiques intervenant dans la distinction homo/hétérosexuel semblent différents de ceux qui influencent la proportion de partenaires du même sexe, ce qui va à l'encontre de l'échelle de Kinsey⁶ supposant une variation continue de l'homo à l'hétérosexualité. D'autres analyses explorent, plus particulièrement sur l'échantillon de *23andMe* dont le phénotype

⁵ Répertoriée dans le questionnaire sur une échelle par tiers (moins d'un tiers, entre un et deux tiers, etc)

⁶ Alfred Kinsey, dans les années 1950, a constaté que homosexualité et hétérosexualité ne sont pas deux orientations sexuelles exclusives, et considéré qu'elles constituent les pôles d'un même continuum de l'orientation sexuelle. Il a proposé une échelle graduée entre hétérosexualité (0) et homosexualité (6).

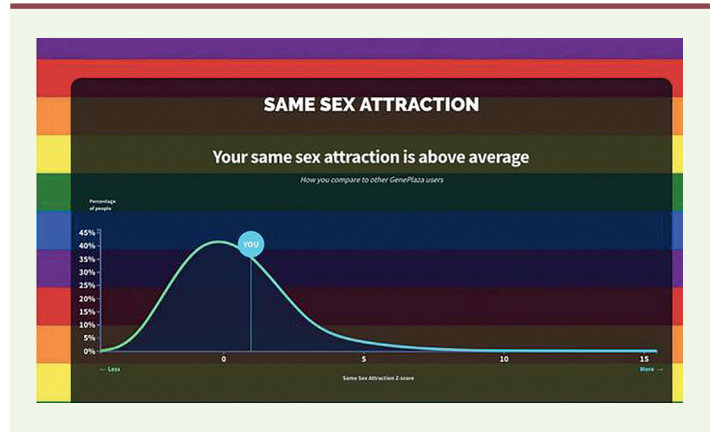


Figure 2. Résultat de l'application 122 shades of gray pour iPhone. Les légendes des axes sont fantaisistes (capture d'écran).

est plus détaillé, les corrélations génétiques entre divers aspects de l'homosexualité (sentiment d'identité, attraction, fantasmes), corrélations qui s'avèrent généralement fortes.

Une étude détaillée et rigoureuse : la fin du « gène de l'homosexualité »

Il est difficile dans une brève chronique de rendre justice à cette étude très fouillée qui montre une fois de plus l'exceptionnelle utilité d'une base de données comme la *UK Biobank* qui peut être exploitée de multiples façons – soulignons une fois encore que les auteurs n'ont eu à procéder à aucune expérience et que tout l'article est fondé sur l'exploitation des données répertoriées dans cette base (et dans une partie de celle de *23andMe*). Notons aussi que, pour éviter les errements du passé, les auteurs ont porté une particulière attention à la communication de leurs résultats et ont mené notamment des discussions avec des groupes de défense LGBTQ⁷.

Ces précautions n'ont pas dissuadé certains de surfer sur cet article, et de proposer, pour un prix modique (5,50 dollars) une application pour iPhone⁸ reposant sur une interprétation du profil génétique du client (déjà obtenu via *23andMe*, par exemple) et censée indiquer son degré d'attraction pour le même sexe (Figure 2). Ils l'ont baptisée *122 shades of gray* pour indiquer que l'analyse est fondée sur 122 SNP. Notons cependant que l'accès à cette application suppose d'accepter une mise en garde très claire : « Je comprends que cette application est non prédictive et que son score ne doit pas être lu en tant que tel ». La valeur prédictive de « scores polygéniques » est très limitée [8], surtout quand l'héritabilité liée à l'ensemble des SNP est faible (17 % ici). Il s'agit donc bien de ce que l'on appelle, si l'on est charitable, de la « génétique récréative » !

En réalité, la conclusion principale de cet important travail est que le comportement homosexuel présente bien une composante génétique,

⁷ lesbian, gay, bisexual, transgender and queer

⁸ <https://www.geneplaza.com/app-store/72/preview>

avec une héritabilité de l'ordre de 30 %⁹— mais que cette influence génétique résulte des variations de très nombreux gènes, probablement des milliers. Même une étude de grande puissance statistique comme celle qui est rapportée ici ne parvient à suggérer que cinq locus significatifs, dont l'influence combinée est très faible. Il n'y a donc pas de « gène de l'homosexualité », ni même de variant individuel influant notablement sur ce caractère, contrairement au cas de la maladie de Crohn ou du diabète de type I. La manière dont cette influence génétique est modulée par la culture et l'environnement est visible entre autres sur la *Figure 1* : la forte augmentation de la proportion de personnes se déclarant homosexuelles n'est évidemment pas due à des différences génétiques entre celles qui sont nées en 1940 et celles de 1970. Vingt-cinq ans après l'article de Dean Hamer [3], on ne devrait plus entendre parler du « gène de l'homosexualité ». ♦

SUMMARY

End of the road for the « homosexuality gene »

Evidence for a “homosexuality gene” was claimed in the early 1990's on the basis of linkage studies that, by current criteria, were woefully underpowered. Indeed, follow up studies gave contradictory results. Genome-wide association studies, and very large databases with detailed genetic and phenotypic data, have made possible a re-examination of this issue. While modest heritability (ca. 0.3) for homo-

sexuality is confirmed, no major locus is found and the genetic influence appears extremely polygenic. Thus, there is no single gene, or even small set of genes, that have a strong influence on homosexuality. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Risch N, Botstein D. A manic depressive history. *Nat Genet* 1996 ; 12 : 351-3.
2. Moldin SO. The maddening hunt for madness genes. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 127-9.
3. Hamer DH, Hu S, Magnuson VL, Hu N, Pattatucci AM. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 1993 ; 261 : 321-7.
4. Pool R. Evidence for homosexuality gene. *Science* 1993 ; 261 : 291-2.
5. Rice G1, Anderson C, Risch N, Ebers G. Male homosexuality: absence of linkage to microsatellite markers at Xq28. *Science* 1999 ; 284 : 665-7.
6. Ganna, Verweij, Nivard MG, et al. Large-scale GWAS reveals insights into the genetic architecture of same-sex sexual behavior. *Science* 2019 ; 365. pii: eaat7693.
7. Pillard RC1, Bailey JM. Human sexual orientation has a heritable component. *Hum Biol* 1998 ; 70 : 347-65.
8. Kaiser J. Screening embryos for complex genetic traits called premature. *Science* 2019 ; 366 : 405-6.

⁹ À titre de comparaison, l'héritabilité de la taille à l'âge adulte est de 90 %.

TIRÉS À PART

B. Jordan



Avec m/s, vivez en direct les progrès et débats de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie sur les sites de :

la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS
www.filmemus.fr

