

## Sexe, évolution et cerveau

## « **V**otre beauté et mon cerveau... » ou l'inverse, le cauchemar de George Bernard Shaw...

Chacun se rappelle la répartition de George Bernard Shaw à qui une très belle femme disait : « Nous pourrions, vous et moi, avoir un enfant remarquable » ; ce à quoi George Bernard Shaw répondait : « Oui, mais imaginez qu'il ait mon physique... et votre cerveau ! » Or, il se pourrait bien que cette répartition de George Bernard Shaw eût été prémonitrice et qu'effectivement les mères contribuent de manière prépondérante à l'édification des parties du cerveau de leurs enfants impliquées dans les fonctions supérieures. Le phénomène du sceau parental (en anglais : *imprinting*) est l'une des importantes découvertes de ces dix dernières années en biologie du développement [1-3]. Certains gènes ne sont actifs que lorsqu'ils sont transmis par la mère, alors qu'à l'inverse, d'autres ne sont actifs que lorsqu'ils sont transmis par le père. Un embryon androgénétique, ne possédant que des chromosomes d'origine paternelle, développe plus d'annexes que de tissus embryonnaires, alors que, à l'inverse, un embryon gynogénétique qui possède deux jeux de chromosomes maternels développe du tissu embryonnaire en abondance mais peu d'annexes. Pour connaître la contribution des génomes maternel et paternel aux stades ultérieurs du développement, une technique très utile consiste à fusionner des embryons normaux avec des embryons gynogénétiques ou androgénétiques. A partir du moment où des cellules embryonnaires normales, avec leur contingent habituel de génome paternel et de génome maternel, constituent environ 50 % de l'embryon reconstitué, le développement peut se poursuivre jusqu'à la

naissance, quoique les produits ne soient pas viables. Chez la souris, ces expériences aboutissent à des résultats très singuliers : lorsque les cellules embryonnaires anormales sont androgénétiques, le fœtus a un corps énorme et une petite tête alors que, à l'inverse, le mélange à des cellules gynogénétiques aboutit à un fœtus à grosse tête et à petit corps [4, 5]. Grâce à des transgènes marqueurs différents présents dans des cellules androgénétiques et gynogénétiques, l'équipe de Azim Surani (Cambridge, GB) put observer que, au niveau du cerveau, les cellules gynogénétiques contribuaient à l'édification du cortex et du striatum alors que les cellules androgénétiques ne contribuaient qu'à la formation de régions du système limbique, l'hypothalamus, l'amygdale, l'aire préoptique et le septum. En d'autres termes, le génome maternel aide à édifier les structures cérébrales impliquées dans les fonctions supérieures, alors que le système limbique est impliqué dans les réactions instinctives émotionnelles (comportement alimentaire, reproduction, etc.). Y a-t-il une relation entre ces résultats et le fait que, dans l'espèce humaine, le syndrome d'Angelman où manque la contribution maternelle, entraîne un retard mental sévère alors que le syndrome de Prader Willi, où manque la contribution paternelle, comporte une obésité avec hyperphagie et un trouble du développement sexuel ? Une application mécanique des concepts dérivés des expériences de Surani à la pathogénie de ces maladies de l'*imprinting* pourrait, en effet, attribuer les troubles du syndrome d'Angelman à l'absence d'une contribution maternelle indispensable au

développement cortical harmonieux, et les troubles du Prader Willi à l'absence d'une contribution paternelle intervenant dans les centres de régulation des comportements sexuel et alimentaire... Naturellement, la présentation faite de ce schéma est, à ce jour, bien caricaturale et il serait probablement illégitime d'en tirer des conclusions définitives. Cependant, nous pouvons maintenant compléter cette caricature que nous avons ébauchée il y a quelques années en rendant compte de certaines conséquences du sceau parental : la guerre des sexes, disions-nous, aboutit à ce que les gènes de la mère évitent un développement embryonnaire et fœtal exagéré qui se ferait à ses dépens, alors que l'intérêt des gènes du père est d'avoir le descendant le plus vigoureux possible, même au prix de la santé de la mère [6, 7]. Rappelons, en effet, que les gènes égoïstes, chers à Richard Dawkins, n'ont comme but que leur perpétuation ; la perpétuation des gènes de la mère nécessite que cette dernière reste vivante et en bonne santé pour procréer à nouveau, alors que celle des gènes du père n'exige que la compétitivité maximale de chacun de ses descendants... les mères étant interchangeables. Peut-on maintenant ajouter que les gènes du père contribuent également à un produit pourvu des comportements élémentaires nécessaires à la reproduction... alors que ceux de la mère s'attachent à offrir aux descendants le discernement permettant de savoir avec qui ils ont intérêt à se reproduire... ? Décidément, les temps sont durs pour l'orgueil masculin : le sexe féminin peut se reproduire sans le sexe masculin (voir Dolly...) ; le chromo-

some Y est de plus en plus ridicule (*m/s n° 6/7, vol. 13, p. 912*); les femmes seules transmettent leur génome mitochondrial et leur machinerie ovocytaire responsable de la reprogrammation des noyaux embryonnaires; mères et grand-mères semblent être déterminantes dans la nutrition des enfants, avant et après le sevrage (*m/s n° 8/9, vol. 13, p. 1041*)... et maintenant nous apprenons que, peut-être, c'est par les

femmes que se transmet ce dont nous sommes tous, hommes et femmes, malgré tout les plus fiers, nos capacités d'entendement.

A.K.

1. Babinet C, Barra J, Renard J. Le marquage et l'expression différentiels des génomes paternel et maternel: deux conditions nécessaires pour le développement à terme de l'embryon de souris. *Med Sci* 1989 ; 5 : 8-15.

2. Paldi A, Jami J. Éléments chromosomiques contrôlant l'empreinte parentale des gènes. *Med Sci* 1996 ; 12 : 189-91.

3. Dreyfus J. Un point sur les « empreintes génomiques ». *Med Sci* 1994 ; 10 : 1006-10.

4. Keverne EB, *et al.* Genomic imprinting and the differential roles of parental genomes in brain development. *Dev Brain Res* 1996 ; 92 : 91-100.

5. Vines G. Where did you get your brains? *New Scientist* 1997 ; 154 (3 mai) : 34-9.

6. Babinet C, Kahn A. Empreinte parentale: expression exclusive du gène maternel du récepteur d'IGF-2. *Med Sci* 1991 ; 7 : 292-4.

7. Dawkins R. Le gène égoïste. Paris: Mengès, 1978.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ La preuve (génétique) est faite: les hommes sont différents des femmes... Dans la droite ligne de l'ère A.D. (*After Dolly, voir [1]*) est paru un article d'une équipe... britannique, dans la revue *Nature*, relatant la probable existence d'un gène soumis à empreinte parentale et impliqué dans nos « aptitudes à la sociabilité », porté par le chromosome X [2]. D'un point de vue scientifique, la découverte est singulière: il s'agirait de la première mise en évidence d'un gène humain soumis à empreinte localisé sur le chromosome X. Que celui-ci ait alors des conséquences sur les différences homme/femme n'a, en revanche, rien d'étonnant. Le groupe de Gurk et de Jacobs (Londres, Salisbury et Cambridge, GB) a étudié, à l'aide de différents tests psychologiques, le comportement et l'aptitude cognitive sociale d'un groupe de patientes Turner, porteuses donc d'une monosomie du chromosome X (45,X0), en fonction de l'origine paternelle ou maternelle de l'X résiduel. A été également inclus dans l'étude un petit groupe de patientes (8 cas) dont une partie du bras court du chromosome X paternel est délétée et qui présentent donc, non pas une inactivation aléatoire d'un des deux chromosomes X, comme toute femme de caryotype normal, mais une inactivation préférentielle de l'X délété; elles n'expriment donc que les gènes de l'X maternel. On peut résumer les résultats obtenus de la façon suivante: les performances sociales et le QI verbal des femmes Turner portant l'X de leur père (45,Xp0) sont significativement meilleurs que ceux des femmes Turner portant l'X de leur mère (45,Xm0). Les aptitudes sociales sont grossièrement équivalentes pour les femmes Turner 45,Xp0, les femmes normales (46,XX) et les patientes

46XmXpdel et meilleures que celles des hommes (46,XY). Les auteurs en concluent qu'il existe un locus soumis à empreinte parentale, non localisé au niveau de la délétion de l'extrémité du bras court du chromosome X et échappant à l'inactivation. Ce locus ne serait donc actif que lorsqu'il est situé sur l'X d'un des parents, le père si son effet est « positif ». Ainsi, les hommes, qui ne possèdent qu'un chromosome X hérité de leur mère (et le chromosome Y de leur père) n'auraient pas de gène actif à ce locus, de même que les Turner Xm0, ce qui expliquerait leur moins grande « sociabilité ». Les auteurs de l'article émettent même l'hypothèse qu'il s'agirait là d'un premier pas vers la compréhension de la plus grande vulnérabilité masculine aux désordres psychologiques variés comme l'autisme, les troubles du langage, de la parole...; il est connu de longue date, en effet, que le petit garçon paie un plus lourd tribut à ces affections que la petite fille. Après le temps du clonage positionnel, voici donc venu le temps du clonage social qui verra bientôt la naissance d'une nouvelle discipline, la sociologie moléculaire... Découvrir que les hommes et les femmes, en dehors des contraintes nées de leur environnement, sont différents dans leur comportement, la belle affaire! Il n'était pas besoin d'attendre l'aube du XXI<sup>e</sup> siècle pour l'avoir remarqué... Sur le plan humain et idéologique, en revanche, il y aurait peut être plus matière à discuter. L'homme pourrait donc désormais s'enorgueillir de transmettre un certain « comportement social » à ses filles, orgueil néanmoins rapidement contrecarré par le simple fait que lui, justement, n'a pas hérité de chromosome X paternel et n'est donc que le « messenger » de cette aptitude... Pauvre Adam, utile néanmoins [3],

mais voilà qu'après avoir appris que ce sont les femmes qui transmettent nos capacités d'entendement (*m/s n° 8/9, vol. 13, p. 1039*), ses « performances sociales » sont dépassées par celles des femmes Turner (45, Xp0)... Il serait pourtant dommage de faire de cette science nouvelle un instrument réducteur qui se targuerait d'expliquer tous nos comportements par nos gènes, pire, par l'un d'entre eux seulement... Gène du crime, gène de l'homosexualité... Il serait pourtant dommage de faire de cette science nouvelle un instrument réducteur qui se targuerait d'expliquer tous nos comportements par nos gènes, pire, par l'un d'entre eux seulement... Gènes du crime, gène de l'homosexualité... Accepter de se soumettre à cet « oracle » moléculaire serait, d'une part, oublier la complexité de notre fonctionnement cérébral qui met en jeu une multitude de gènes et d'allèles et, par conséquent, une combinatoire infinie d'interactions, mais ce serait surtout oublier ce que l'on a peut-être de plus humain; nos facultés d'interprétation, de pensée plastique et malléable, notre imaginaire enfin, sur lesquels notre vécu socioculturel a un impact évident. Comment se résoudre alors à vivre dans un monde où l'on prétendrait prédire scientifiquement jusqu'à nos émotions? Sauve-qui-peut! On commence à manquer un peu d'humanité ici-bas...

[1. Kaplan J *Med Sci* 1997 ; 13 : 670-2.]

[2. Skuse DH, *et al.* *Nature* 1997 ; 387 : 705-8.]

[3. Villain E. *L'inutile Adam*. Paris : Médialogue, 1996, 223 p.]

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Charles Darwin et les grand-mères.** Mais pourquoi les femmes sont-elles ménopausées si jeunes... et vivent-elles si longtemps après qu'elles ont cessé de pouvoir se reproduire? Cette situation apparaît paradoxale si l'on se réfère au mécanisme essentiel de la sélection et de l'évolution tel que défini par Charles Darwin en 1859: la sélection naturelle porte sur les caractères favorisant la reproduction. De ce fait, le mécanisme ayant favorisé une longue vie infertile chez les femmes est difficile à comprendre. En réalité, l'hypothèse la plus généralement admise jusqu'alors était que cette longue vie postménopausique était un phénomène moderne, la longévité moyenne des êtres humains jadis ne les amenant guère au-delà de 40 ans. La possibilité de vivre près de la moitié de sa vie après la perte de sa fécondité pourrait donc être un caractère neutre, cette situation ne s'étant rencontrée que très récemment dans l'histoire de l'humanité. Cependant, à un récent congrès d'anthropologie qui s'est déroulé du 1<sup>er</sup> au 5 avril 1997 à Saint-Louis (Missouri, USA), une autre hypothèse très attrayante a été développée par l'équipe de Kristen Hawkes, travaillant à l'Université de l'Utah [1]. La base de cette hypothèse est l'observation faite par cette équipe du partage des tâches familiales dans un peuple du nord de la Tanzanie, les hadzas. Il s'agit d'une ethnie de chasseurs-cueilleurs dans laquelle les tâches familiales sont précisément déterminées, laissant une place fondamentale aux grand-mères. Comme de bien entendu, les hommes chassent et les femmes jeunes cueillent... et font des bébés. Cependant, lorsqu'elles allaitent leurs enfants nouveau-nés, elles manquent de temps pour récolter la nourriture nécessaire à l'alimentation des enfants plus vieux, déjà sevrés. C'est alors qu'interviennent les grand-mères, qui prennent la relève, dépassant même les performances des femmes jeunes. En réalité, l'alimentation des enfants sevrés de la famille dépend presque

exclusivement de ces grand-mères hyperactives. Celles-ci assurent donc, indirectement, le succès reproductif du groupe de deux façons: en libérant les jeunes femmes de leur tâche d'alimenter toute leur progéniture, leur permettant ainsi d'avoir plus d'enfants; et en assurant une alimentation suffisante de ceux-ci après leur sevrage. L'état nutritionnel des enfants sevrés apparaît dépendre beaucoup plus des tubercules sauvages récoltés par les grand-mères que des produits de la chasse des pères! Ainsi, on savait déjà depuis Dolly qu'un monde exclusivement féminin était biologiquement concevable, monde dans lequel les hommes ne pourraient avoir comme finalité que l'approvisionnement des femmes et, éventuellement, le plaisir. Sans préjudice de ce dernier aspect, ne voilà-t-il pas maintenant que le rôle très viril de ces hommes chasseurs approvisionnant les femmes n'apparaît pas être si important que cela...

[1. Gibbons A. *Science* 1997; 276: 535-6.]

■■■ **Taille, volume cérébral et développement de l'outillage.** L'évolution morphologique de l'espèce humaine, depuis ses premières apparitions, est un sujet qui a toujours passionné les paléontologistes. On sait depuis longtemps que l'homme de Néanderthal était plus grand et plus musclé que nous, avec une boîte crânienne légèrement plus petite comparée à la masse corporelle, mais il n'est pas notre ancêtre!... Il a disparu, au profit d'une branche moderne de l'*Homo sapiens*, dont nous pensons descendre, qui, lui aussi, semble avoir été grand (de nombreuses mesures attestent une taille supérieure à 1,80 m). On avait implicitement admis que l'évolution était unidirectionnelle vers un accroissement du rapport du cerveau à la taille. Un travail récent paru dans *Nature*, auquel ont collaboré plusieurs uni-

versités américaines, remet ce dogme en question [1-3]. Ce travail est parti de l'étude de 163 restes fossiles, trouvés majoritairement en Europe (55 %), mais aussi en Afrique (27 %) et en Asie (18 %), qu'on pouvait dater entre 2.10<sup>6</sup> et 10000 ans avant nous. Trois paramètres sont importants à évaluer: la masse corporelle totale, la taille, et le cerveau. Les mesures de boîte crânienne apprécient ce dernier. Quant à la taille et la masse corporelle, les auteurs ont contourné la difficulté de n'avoir que des fossiles fragmentaires en confrontant deux séries de mesures, dont la logique est différente, mais qui s'avèrent coïncider. La taille de la tête fémorale est proportionnelle à la charge que fait peser le corps, la distance bisiliaque à la stature verticale. En tenant compte de biais possibles (on dispose de plus de fossiles d'hommes que de femmes, et surtout de fossiles des latitudes chaudes), un certain nombre de données se dégagent. Jusque vers -600000 ans, le pléistocène primitif, les cerveaux humains sont, en effet, inférieurs d'environ un tiers aux nôtres. L'augmentation, qui s'amorce alors, aboutit vers -100000 ans, dans le pléistocène tardif, à une taille voisine de la nôtre; un maximum absolu (10 à 15 % de plus que le nôtre) est atteint vers -30000 ans, à l'époque paléolithique, période qui coïncide avec la migration vers les pays froids, et l'effort intellectuel que doit sans doute faire l'homme pour s'y adapter; puis, depuis ce temps, on observe une décroissance qui a aussi touché la taille, le rapport entre les deux paramètres restant sensiblement constant!... Quant à la masse corporelle, le champion a été l'homme de Néanderthal: ses muscles (30 % en moyenne de plus que nous) étaient sans doute utiles dans une compétition pour la nourriture et l'accès au beau sexe!... Mais le rapport boîte crânienne sur masse corporelle était inférieur à celui de *Homo sapiens sapiens*. Nos ancêtres de la même époque étaient

## ■■■ BRÈVES ■■■

plus grands que nous. Les phénomènes d'adaptation qui ont conduit à diminuer parallèlement la masse corporelle et la masse de l'encéphale pendant les derniers millénaires pourraient être de plusieurs ordres: la réduction du rapport de la surface à la taille dans les climats froids, l'alimentation, les modes de vie et l'outillage également, nécessitant une moindre « force brute ». On parle beaucoup du progrès; une meilleure hygiène de vie, une meilleure alimentation ont permis la croissance des dernières générations dans les pays industrialisés riches. Nous allons enfin retrouver la taille de nos ancêtres du pléistocène.

[1. Ruff CB, et al. *Nature* 1997; 387: 173-6.]

[2. Kappelman J. *Nature* 1997; 387: 126-7.]

[3. Gibons A. *Science* 1997; 276: 896-7.]

■■■ **La sérotonine cérébrale: un nouvel acteur de la guerre des sexes!** La fragilité psychologique de la femme est la cible facile d'un bon nombre de sujets masculins. Par chance, vient d'être apportée une explication scientifique de cet état de fait: une différence significative de synthèse de sérotonine cérébrale entre les deux sexes. C'est le résultat d'une étude canadienne réalisée par la méthode PET (*positron emission tomography*), qui présente, entre autres, l'avantage d'évaluer directement la synthèse de ce neurotransmetteur dans le cerveau de sujets vivants [1]. Une diminution de sérotonine cérébrale ayant

été détectée dans diverses situations psychopathologiques touchant préférentiellement les femmes (suicide, anxiété, dépression, *stress*), cette information mérite d'être prise au sérieux. Ainsi, chez l'homme, la synthèse de sérotonine cérébrale serait supérieure (de 52%) à celle de la femme, une différence encore plus marquée lorsque le cerveau des sujets est fortement appauvri en tryptophane, le précurseur de la sérotonine: la synthèse du neurotransmetteur est alors diminuée 10 fois chez les hommes et 40 fois chez les femmes. En outre, le taux de tryptophane plasmatique libre est deux fois plus élevé chez les sujets mâles, différence qui s'accroît après régime appauvri en tryptophane. Enfin, cette étude montre que la synthèse de sérotonine est relativement uniforme dans toutes les régions sérotoninergiques cérébrales, sans corrélation directe avec la densité d'innervation sérotoninergique. Le nombre de sites de recaptage de la sérotonine cérébrale étant déjà mis hors de cause, les bases physiologiques conduisant à la différence de synthèse de sérotonine cérébrale entre les sexes ne sont pas connues à ce jour: système de transport des acides aminés neutres dans le cerveau, expression du gène de la tryptophane hydroxylase, ou de sa dégradation... Quoi qu'il en soit, la chimie semble désormais impliquée dans la vulnérabilité de la femme; la supériorité de l'homme si longtemps affirmée ne tiendrait donc qu'à une molécule?

[1. Nishizawa S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5308-13.]

### L'IFR 21 « Hormones et Génétique » de l'hôpital de Bicêtre

regroupe cinq unités INSERM, un groupe universitaire, le service d'Endocrinologie et trois laboratoires AP/HP. Les principaux domaines développés dans l'IFR concernent l'Endocrinologie et la Reproduction, la Génétique des Maladies du Foie et du Métabolisme et des glandes endocrines, la Neurovirologie et le Neuro-immunologie, l'Hémostase et la Physiopathologie du Globule Rouge. Des locaux devant se libérer, l'IFR 21 souhaite pratiquer une ouverture à une ou deux autres thématiques biologiques, biocliniques ou technologiques et accueillir des équipes qui pourraient établir des interactions avec les formations du site et aurait accès aux services communs de l'IFR.

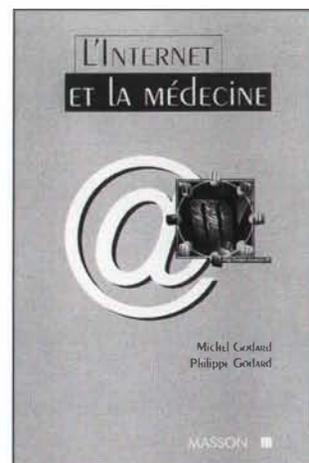
Contact: Écrire avec, si possible, un dossier scientifique résumé au Pr E.E. Baulieu, Directeur de l'IFR 21 « Hormones et Génétique », 80, rue du Général-Leclerc, 94276 Bicêtre Cedex, France. Tél. : 01.49.59.18.82 - Télécopie : 01.45.21.19.40 - E-mail : baulieu@kb.inserm.fr.

## BIBLIOTHÈQUE

### L'INTERNET ET LA MÉDECINE

M. Godard, Ph. Godard

Le développement d'Internet offre de nombreuses opportunités en médecine, en terme de pédagogie, de formation continue, d'échanges d'information, de relations avec le patient. Cet ouvrage réalise un travail pédagogique sur l'utilisation d'Internet par les médecins, et ne se contente pas d'un relevé de sites, rapidement obsolète. La première partie répond à un certain nombre de questions d'ordre technique et pratique: comment se connecter à Internet? Quel est le matériel indispensable? Quel est le minimum de connaissances requis? Quel est le prix de revient pour l'individu? La seconde partie analyse un certain nombre de serveurs sélectionnés pour leur intérêt..



Éd. Masson,  
1997, 460 pages, 235 F