

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Jordan TEOLI**

Titre de la thèse : Le dimorphisme sexuel dans l'espèce humaine : de la mise en place de la gonade à la longévité

Résumé



Le dimorphisme sexuel correspond aux différentes caractéristiques qui permettent de distinguer les mâles et les femelles d'une espèce. Chez l'humain, le dimorphisme sexuel s'installe dès la vie utérine avec la mise en place des organes génitaux, se développe de manière importante à l'âge de la puberté avec l'apparition des caractéristiques sexuelles secondaires et de la fonction de reproduction, et va se poursuivre avec un rôle sur la longévité des individus. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à des gènes impliqués dans la stéroïdogénèse, le développement des gonades et/ou la spermatogénèse : CYP21A2, NR5A1 et NROB1, et nous avons évalué, dans les situations de pathologie humaine, leur rôle dans les anomalies de la sécrétion hormonale, du développement des organes génitaux et de la fertilité. Ainsi nous avons pu déterminer les valeurs de références du profil stéroïdien normal dans le liquide amniotique et caractériser les anomalies de ce profil dans les cas de fœtus présentant une variation du développement génital liée à une anomalie du gène CYP21A2 à l'origine d'un déficit en 21-hydroxylase. Ces données permettent d'améliorer le diagnostic anténatal du déficit en 21-hydroxylase et la prise en charge à la naissance. Nous avons aussi pu apporter de nouvelles données sur le profil hormonal des patients présentant une hypoplasie congénitale des surrénales liée à l'X (dans le cas des anomalies de NROB1) et de patients avec une dysgénésie testiculaire liée à une anomalie de NR5A1. Nous avons montré que les hommes présentant une anomalie de NROB1 ou NR5A1 sont le plus souvent infertiles et que la préservation de leur fertilité est difficile même si on intervient précocement à l'adolescence. Aucun spermatozoïde n'a pu être récupéré lors d'une biopsie testiculaire réalisée chez un adolescent avec anomalie de NR5A1 ou après injection de gonadotrophines recombinantes chez deux adolescents avec anomalie de NROB1. Ces données permettent d'approfondir les connaissances médicales sur les pathologies génétiques étudiées, ainsi que d'améliorer leur diagnostic et leur prise en charge. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à l'influence du dimorphisme sexuel sur la longévité

humaine. En effet, les hommes vivent en moyenne 5 ans de moins que les femmes. D'après la littérature, les différences dans le mode de vie et dans de nombreux facteurs biologiques entre les hommes et des femmes contribuent de manière complexe et probablement conjointe à cet écart de longévité. Dans ce travail, nous nous sommes focalisés sur l'hypothèse de la toxicité du chromosome Y sur la longévité humaine. Une étude récente réalisée chez la drosophile montre que la longévité des individus est inversement corrélée au nombre de chromosomes Y dans le caryotype et que cette tendance pourrait être expliquée par la richesse du chromosome Y en éléments répétés, incluant les éléments transposables (ETs, i.e. éléments mobiles dont l'expression peut avoir des effets délétères). Chez la drosophile, l'expression des ETs augmente avec l'âge et ce de manière plus prononcée chez le mâle que chez la femelle. Nous avons testé l'hypothèse de toxicité du chromosome Y à partir de données transcriptomiques et épigénétiques sanguines issues de femmes de caryotype normal (46,XX) et d'hommes de caryotype normal (46,XY) ou anormal (47,XXY et 47,XYY). Nous avons montré qu'il existe une association positive entre l'expression des ETs et la présence et le nombre de chromosomes Y. Grâce à l'utilisation d'horloges épigénétiques, nous avons pu montrer une accélération du vieillissement des individus 47,XYY et 47,XXY par rapport aux individus 46,XY d'après l'horloge Skin & Blood et un ralentissement du vieillissement des individus 47,XXY d'après l'horloge GrimAge. Ces nouvelles données permettent de mieux comprendre les mécanismes du vieillissement humain et de soutenir l'impact potentiel du chromosome Y sur la longévité humaine.

Mots-clés : longévité, chromosome Y, transcriptomique, élément transposable, infertilité, testicules