



Fille ou garçon : qui décide ?

En théorie, l'espèce humaine devrait produire autant de garçons que de filles. Pourtant, ni à la conception, ni à la naissance on n'observe une représentation égale des deux sexes. Selon différentes études, les conditions environnementales, familiales et individuelles pourraient donc chacune avoir un effet sur le sex-ratio, en favorisant la conception des filles lors de conditions moins favorables pour la grossesse et de garçons dans la situation inverse. Le ou les médiateurs clés des déviations observées pourraient être entre autres des changements hormonaux et/ou un facteur affectant la gamétogenèse, la conception, l'implantation ou le développement embryonnaire et fœtal en faveur d'un des sexes selon les circonstances.

Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 2880-2

A. Paoloni-Giacobino

Dr Ariane Paoloni-Giacobino
University of Pittsburgh
Department of Molecular Genetics
W1004BST, 200 Lothrop Street
Pittsburgh, PA 15213, USA
apgiacob@pitt.edu

A boy or a girl : who decides ?

In theory, humans produce an equal proportion of boys and girls. However, neither at conception nor at birth are both sexes equally represented. Environmental and individual changes are thought to play a role in the observed sex-ratiodeviations. One of the key-mediator may be the individual (genetic) and environmental hormonal variations and their influence on gametogenesis, embryo implantation and development.

INTRODUCTION

Les insectes, reptiles et oiseaux ont un sex-ratio qui peut être fortement modulé par des facteurs environnementaux tels que la disponibilité en nutriments.¹ L'homme et d'autres mammifères possèdent des mécanismes de détermination génétique du sexe qui, via des gènes ou des chromosomes spécifiques, les protègent d'une réponse purement adaptative et permettent d'éviter qu'un changement environnemental puisse aboutir à la prédominance extrême de l'un des sexes.² Pourtant, de

nombreuses études démontrent que le sex-ratio chez l'homme n'est pas de 50/50 à la naissance, et peut être dévié en faveur d'un sexe ou de l'autre dans certaines circonstances. Les mécanismes sous-jacents à cette variabilité sont encore mal définis et un certain nombre d'hypothèses sont évoquées pour tenter de les comprendre.

ETHNIE

Dans l'espèce humaine, le sexe d'un enfant a des répercussions familiales, sociales et culturelles.³ Certaines ethnies privilégient pourtant l'importance d'une descendance mâle, bien qu'on sache que la longévité de l'homme est moindre que celle de la femme, et sa fragilité face à certaines pathologies plus grande.

On observe des variations naturelles du sex-ratio entre les groupes ethniques. Les populations d'Asie ont un sex-ratio à la naissance élevé, et celles d'Afrique un sex-ratio bas. Il existe également des variations au sein de certains sous-groupes de populations.^{4,5} Des données de l'OMS portant sur 157 947 117 naissances durant la seconde moitié du XX^e siècle en Europe, ont montré un déclin significatif du sex-ratio en Grèce, Hongrie, Pologne, et Suède (déclin non significatif pour la Suisse), et à l'inverse, une augmentation significative en France et en Italie.⁶ Dans les naissances européennes, on observe actuellement une moyenne d'environ 106 naissances garçons/100 naissances filles (donc un sex-ratio de 51,4% environ).⁷ Chez l'adulte, à l'âge de 40-50 ans, il y a autant d'hommes que de femmes vivants (seule période d'équilibre de représentation des sexes) et à l'âge de 75 ans, moins d'un tiers des vivants sont des hommes.⁸



STRESS

Des changements environnementaux soudains semblent pouvoir entraîner rapidement des modifications du sex-ratio primaire ou secondaire. Ainsi, après le tremblement de terre de Kobe au Japon, Fukuda et coll.⁹ ont observé un déclin significatif du sex-ratio secondaire dès huit mois après et pendant les trois ans consécutifs à l'événement. Ils proposaient que ce changement pouvait être dû à la réduction de la motilité des spermatozoïdes qu'ils avaient notée moins d'un mois après le tremblement de terre. Ces observations mettaient en évidence un lien entre le stress et la qualité du sperme mais expliquaient plus difficilement comment cette atteinte pouvait être spécifiquement défavorable aux spermatozoïdes porteurs du chromosome Y. Une diminution de la motilité des spermatozoïdes et du sex-ratio secondaire avait également été constatée après la guerre des dix jours (en 1991) en Slovénie, lors d'une analyse effectuée six et neuf mois après les conflits.¹⁰ Catalano et coll.¹¹ se sont eux intéressés aux modifications possibles du sex-ratio après les attaques terroristes du 11 septembre 2001 aux Etats-Unis. Ils ont constaté une mortalité in utero plus grande des garçons dans la période septembre à décembre 2001, mais pas de changements significatifs dans le sex-ratio secondaire neuf, dix et onze mois après l'événement. Une hypothèse quant au lien physiopathologique pouvant exister entre un stress environnemental et le sex-ratio serait l'élévation des glucocorticoïdes maternels induits par le stress qui perturberait les grossesses XY, supposées plus fragiles, avec possible perte consécutive de la grossesse.¹² Si des changements ou stress environnementaux peuvent avoir un effet sur le sex-ratio, cela ne semble pourtant pas toujours être le cas. En effet, au XIX^e siècle, durant les épidémies du Costa Rica, on n'a pas observé de diminution du sex-ratio,¹³ et le stress chronique découlant d'un niveau socio-économique bas n'a été rapporté que dans certains cas comme associé à un sex-ratio diminué.¹⁴

FACTEURS FAMILIAUX

On a aussi montré que le sex-ratio primaire diminuait dans des conditions familiales pouvant être considérées comme biologiquement défavorables. Ainsi des parents fumeurs,¹⁵ des mères ou pères âgés¹⁶ et des mères présentant des altérations métaboliques comme le diabète¹⁷ auraient dans leur descendance un sex-ratio primaire diminué. On a aussi rapporté que le sperme de pères grands fumeurs, soumis à un tri de mobilité, présentait dans la fraction de meilleure mobilité un enrichissement en spermatozoïdes porteurs du chromosome X.¹⁸ On a également suggéré que les grossesses d'un embryon de sexe masculin étaient plus fragiles que celles du sexe opposé, du fait qu'on observe pour celles-ci un taux de mortalité foetale et de naissances prématurées supérieur.¹⁹ Pourtant et paradoxalement, les garçons restent majoritaires à la naissance, indiquant soit que le sex-ratio primaire est plus élevé que le secondaire, soit qu'il y a une perte très précoce de grossesses de filles, durant les premières semaines du développement embryonnaire, aboutissant à un excès de grossesses de garçons dès la 6-8^e semaine de grossesse.⁷

FACTEURS SAISONNIERS ET MATERNELS

Cagnacci et coll.^{3,20,21} se sont intéressés à savoir si des facteurs environnementaux ou maternels pouvaient influencer le sex-ratio en étudiant la possibilité de variations du sex-ratio primaire en fonction des saisons, et des sex-ratios primaire ou secondaire en fonction du poids maternel.

Leur première étude³ portait sur 14310 naissances enregistrées en six ans dans la ville italienne de Modène, et dont le sex-ratio à la naissance (51,1%) était identique à celui de 199454 naissances enregistrées dans cette même région pendant plus de six décennies. Première constatation, pas de différence saisonnière significative du sex-ratio secondaire. Par contre, des rythmes saisonniers en phase pour la conception et le sexe des bébés conçus, avec un taux global de conceptions et un sex-ratio à la conception, plus élevés durant les mois de septembre-octobre-novembre. En résumé, plus de garçons conçus dans les saisons de meilleure fertilité donc reproductivement favorables.

Dans une étude ultérieure, Cagnacci et coll.²⁰ ont analysé le poids maternel à la conception et son rapport au sex-ratio primaire ou secondaire. Cette étude rétrospective portait sur 9284 grossesses suivies dans la même région d'Italie et pour lesquelles le poids maternel avant la conception, ainsi qu'au moment de celle-ci, et le gain total de poids pendant la grossesse, étaient connus. Les résultats montraient qu'aux mères ayant un poids préconception situé dans le quart inférieur (< 54,6 kg) de cette population féminine correspondait un sex-ratio à la naissance significativement plus bas que celui du reste de la population étudiée. Selon Cagnacci et coll.,²¹ l'effet du poids maternel pourrait passer par une sélection naturelle positive des gamètes portant le chromosome X ou par une pression abortive sur les embryons masculins. D'autres études seraient nécessaires pour confirmer ou infirmer ces hypothèses. Dans la ligne de cette étonnante trouvaille, on retrouvait dans une étude de Tamani et coll.²² portant sur 402 femmes enceintes, aux Etats-Unis, que les grossesses concernant un garçon comportaient une prise calorique moyenne de 10% supérieure à celles concernant une fille, donc étaient plus « coûteuses » pour l'organisme maternel.

Selon les différentes études citées, les conditions environnementales, familiales et individuelles pourraient donc chacune avoir un effet sur le sex-ratio, en favorisant la conception des filles lors de conditions moins favorables pour la grossesse, et de garçons dans la situation inverse. Le ou les médiateurs de ces effets pourraient être entre autre des changements hormonaux et/ou un facteur biaisant la fertilisation en faveur d'un des sexes selon les circonstances.

GAMÈTES, X ET Y

La question d'une sélection préférentielle des gamètes affectant directement le sex-ratio primaire a aussi été évoquée. Les facteurs qui pourraient théoriquement affecter le sex-ratio primaire sont illustrés dans la **figure 1**.

Les ovocytes ne semblent pas sélectifs par rapport aux spermatozoïdes porteurs de chromosomes X ou Y.²³ Par ailleurs, aucun biais dans la gamétogenèse en faveur des spermatozoïdes porteurs du chromosome Y n'a pu être démontré, et de nombreuses études ont rapporté que la ré-

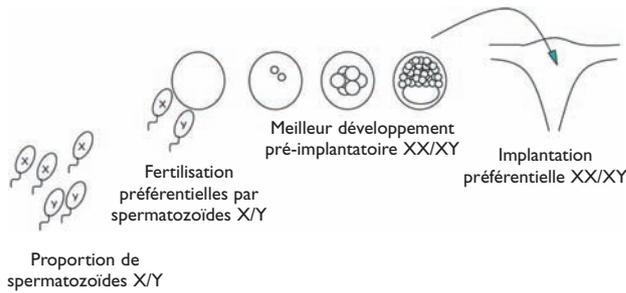


Figure 1. Facteurs qui pourraient influencer le sex-ratio primaire

partition des chromosomes X et Y ne s'écartait pas du 50% attendu pour une ségrégation mendélienne.^{7,24}

Irving et coll.²⁵ ont abordé cette question d'une manière rationnelle, en posant la question de l'éventuelle prépondérance de spermatozoïdes X ou Y chez des hommes ayant eu au moins trois enfants d'un même sexe. En fait, la seule différence observée dans le cas d'une descendance uniquement de filles ou de garçons était le volume de l'éjaculat, mais pas celui de la proportion des spermatozoïdes X versus Y.²⁵ Très récemment et pour la première fois, une étude a décrit qu'une exposition des hommes à des polluants organochlorine (POP) augmentait la proportion de spermatozoïdes porteurs du chromosome Y dans l'éjaculat pouvant ainsi aboutir à une augmentation du sex-ratio.²⁶ Si cela devait effectivement aboutir à une augmentation du sex-ratio primaire et/ou secondaire, on serait alors en contradiction avec les résultats précédents montrant qu'un environnement défavorable favorise la conception et/ou la naissance de filles.

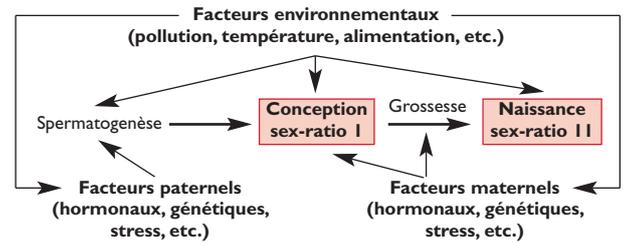


Figure 2. Modulation des sex-ratios primaires et secondaires

La figure 2 illustre l'ensemble des facteurs pouvant affecter les sex-ratios primaires et secondaires.

CONCLUSION

Il semble clair que les variations du sex-ratio chez l'homme ne peuvent être considérées comme clairement adaptatives.²⁷ L'origine des déviations observées est certainement multifactorielle, avec comme médiateur essentiel les variations hormonales à la fois individuelles (génétiques) et dues aux changements environnementaux, et leurs répercussions sur la gamétogenèse, la fertilisation et le développement foetal et embryonnaire. ■

Définitions

- Sex-ratio primaire: pourcentage de conceptions de mâles par rapport à la totalité des conceptions
- Sex-ratio secondaire: pourcentage de naissances mâles par rapport à la totalité des naissances
- Sex-ratio tertiaire: pourcentage de mâles par rapport à la totalité des individus

Bibliographie

- 1 Rosenfeld CS, Roberts RM. Maternal diet and other factors affecting offspring sex ratio: A review. *Biol Reprod* 2004;71:1063-70.
- 2 * Miller D, Summers J, Silber S. Environmental versus genetic sex determination: A possible factor in dinosaur extinction? *Fertil Steril* 2004;81:954-64.
- 3 Cagnacci A, Renzi A, Arangino S, et al. The male disadvantage and the seasonal rhythm of sex-ratio at the time of conception. *Hum Reprod* 2003;18:885-7.
- 4 Jacobsen R, Moller H, Mouritsen A. Natural variation in the human sex ratio. *Hum Reprod* 1999;14:3120-5.
- 5 Ulizzi L, Zonta LA. Factors affecting the sex-ratio in humans: Multivariate analysis of the Italian population. *Hum Biol* 1995;67:59-67.
- 6 Grech V, Vassallo-Agius P, Savona-Ventura C. Secular trends in sex ratios at birth in North America and Europe over the second half of the 20th century. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:612-5.
- 7 * Boklage CE. The epigenetic environment: Secondary sex-ratio depends on differential survival in embryogenesis. *Hum Reprod* 2005;20:583-7.
- 8 Jongbloet P. Over-ripeness ovopathy: A challenging hypothesis for sex-ratiomodulation. *Hum Reprod* 2004;19:769-74.
- 9 Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, et al. Decline in sex-ratio at birth after Kobe earthquake. *Hum Reprod* 1998;13:2321-2.
- 10 Zorn B, Sucur V, Stare J, et al. Decline in sex-ratio at birth after 10-day war in Slovenia: Brief communication. *Hum Reprod* 2002;17:3173-7.
- 11 Catalano R, Bruckner T, Gould J, et al. Sex ratios in California following the terrorist attacks of September 11, 2001. *Hum Reprod* 2005;20:1221-7.
- 12 Owen D, Matthews SG. Glucocorticoids and sex-dependent development of brain glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. *Endocrinology* 2003;144:2775-84.
- 13 Madrigal L. Sex-ratio in Escazu, Costa Rica, 1851-1901. *Hum Biol* 1996;68:427-36.
- 14 Marleau JD, Saucier JF. Pregnant women's social status, stress, self-esteem, and their infants' sex-ratio at birth. *Percept Mot Skills* 2000;91:697-702.
- 15 Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, et al. Parental preconceptional smoking and male: Female ratio of newborn infants. *Lancet* 2002;359:1407-8.
- 16 ** Orvos H, Kozinszky Z, Bartfai G. Natural variation in the human sex ratio. *Hum Reprod* 2001;16:803.
- 17 James WH. Sex-ratio of offspring of diabetics. *Lancet* 1998;351:1514.
- 18 Viloria T, Rubio MC, Rodrigo L, et al. Smoking habits of parents and male: Female ratio in spermatozoa and preimplantation embryos. *Hum Reprod* 2005;20:2517-22.
- 19 Ingemarsson I. Gender aspects of preterm birth. *BJOG* 2003;110(Suppl. 20):34-8.
- 20 Cagnacci A, Renzi A, Arangino S, et al. Influences of maternal weight on the secondary sex-ratio of human offspring. *Hum Reprod* 2004;19:442-4.
- 21 Cagnacci A, Renzi A, Arangino S, et al. Interplay between maternal weight and seasons in determining the secondary sex-ratio of human offspring. *Fertil Steril* 2005;84:246-8.
- 22 Tamimi RM, Lagiou P, Mucci LA, et al. Average energy intake among pregnant women carrying a boy compared with a girl. *BMJ* 2003;326:1245-6.
- 23 Zuccotti M, Sebastiano V, Garagno S, et al. Experimental demonstration that mammalian oocytes are not selective towards X- or Y-bearing sperm. *Mol Reprod Dev* 2005;71:245-6.
- 24 Martin RH, Spriggs E, Ko E, et al. The relationship between paternal age, sex ratios, and aneuploidy frequencies in human sperm, as assessed by multicolor FISH. *Am J Hum Genet* 1995;57:1395-9.
- 25 Irving J, Bittles A, Peverall J, et al. The ratio of X- and Y-bearing sperm in ejaculates of men with three or more children of the same sex. *J Assist Reprod Genet* 1999;16:492-4.
- 26 Tiido T, Rignell-Hydbom A, Jonsson B, et al. Exposure to persistent organochlorine pollutants associates with human sperm Y:X chromosome ratio. *Hum Reprod* 2005;20:1903-9.
- 27 * James WH. Possible constraints on adaptive variation in sex-ratio at birth in humans and other primates. *J Theor Biol* 2005; (Epub ahead of print).

* à lire

** à lire absolument