

ALFRED JOST (1916-1991) le pionnier de la différenciation sexuelle

Pr Charles Oliver (Marseille)



Origines et formation

Alfred Jost naquit en 1916 à Strasbourg. Il était le fils de Marcel Jost, pharmacien, et de Jeanne Mertz. Il avait 13 ans quand son père décéda. Un an plus tard, sa mère n'était plus en capacité de s'occuper de ses quatre fils. Les deux aînés étaient en âge de subvenir à leurs besoins, le plus jeune fut confié à sa grand-mère et Madame Jost demanda à un épicier d'employer Alfred, dans sa boutique

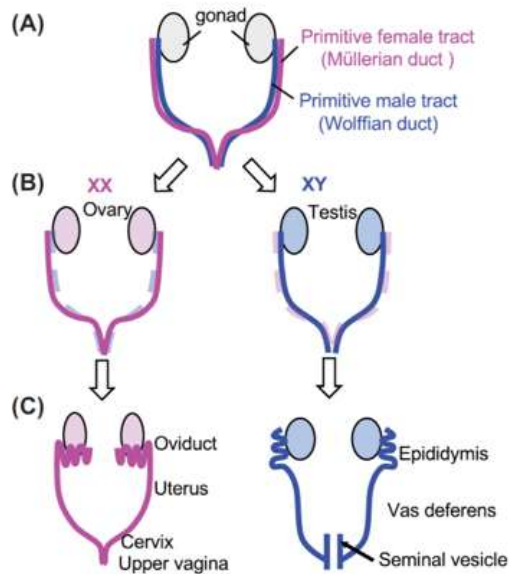
lorsque sa voisine, Madame Oguse, lui proposa d'élever Alfred avec ses propres enfants. Son époux, André Oguse était professeur de grec ancien à l'Université de Strasbourg. La vive intelligence d'Alfred attira son attention, il lui donna des cours particuliers et Alfred passa la même année des derniers rangs de la classe au premier. Après des études secondaires à Belfort et à Strasbourg, il réussit un double baccalauréat. Il suivit ensuite

l'enseignement de la faculté des Sciences pendant deux ans (1934-1936), il fut admis à l'École Normale Supérieure, où il fut l'élève de Robert Lévy qui le présenta à Robert Courrier, directeur du laboratoire de médecine expérimentale et d'endocrinologie au Collège de France. Robert Courrier avait été auparavant Professeur à la Faculté de Médecine et il influença probablement Alfred Jost vers les applications médicales de ses travaux scientifiques. En 1938-1939, Jost prépara le Diplôme d'Etudes Supérieures de physiologie animale sur l'endocrinologie. C'est dans cette période qu'il tomba amoureux de Christiane, une des filles Oguse. Après un an sous les drapeaux, il épousa Christiane, alors âgée de 16 ans. Il reprit ses études et passa l'agrégation de Sciences Naturelles en 1941 (1).

Etudes sur la différenciation sexuelle

Il retourna ensuite au laboratoire de Robert Courrier. Celui-ci étudiait le rôle des hormones pendant la gestation. Les premières hormones sexuelles avaient été découvertes. Robert Courrier avait choisi la lapine

comme modèle d'études. Il avait montré que les hormones traversaient la barrière placentaire. C'est avec lui que Jost étudia, en 1942, les effets de l'administration de l'éthinyltestostérone, le premier progestatif de synthèse à des lapines gestantes sur leur progéniture. La gestation de la lapine dure en moyenne 31 jours. Au 18-20^{ème} jour de gestation, l'embryon possède des gonades indifférenciées et les ébauches primitives des organes génitaux internes des deux sexes, les canaux de Wolff, potentiellement mâles et à l'origine de l'épididyme, des canaux déférents et des vésicules séminales et les canaux de Müller, potentiellement femelles et à l'origine des trompes de Fallope, de l'utérus et de la partie supérieure du vagin. Les deux types de canaux débouchent dans un sinus urogénital indifférencié. Dans une gestation normale, le canal de Wolff se différencie et les canaux de Müller régressent chez le fœtus mâle et inversement chez le fœtus femelle. Jost observa que l'injection d'éthinyltestostérone masculinisait partiellement les fœtus génétiquement femelles avec une différenciation des canaux de Wolff.



Ce résultat l'incite à étudier les mécanismes hormonaux de la différenciation sexuelle. Pour étudier le rôle des hormones sur la différenciation des canaux de Wolff et de Muller en organes sexuels mâles ou femelles, Jost décida de tenter

de faire de la microchirurgie in vivo sur des fœtus de lapins au 20^{ème} jour de gestation. Une approche originale, à cette époque, les embryologistes limitaient leurs études à deux espèces animales, les amphibiens et les oiseaux, Jost inaugurerait la chirurgie du fœtus chez les mammifères. Une approche très délicate, la chirurgie de fœtus de 2-3 cm, enveloppés dans des membranes à extraire de l'utérus et à remettre en place en préservant leur vitalité. Il lui fallut un an et demi de travail acharné pour mettre au point la technique. Jost était non seulement minutieux et doué d'une

grande abilité, mais aussi très déterminé. Aux difficultés techniques, s'ajoutaient les difficultés à se procurer des lapins pour l'expérimentation alors qu'il y avait les restrictions alimentaires de la guerre et de l'après-guerre. La technique mise au point, Jost réalisa les expériences de castration, de greffes de testicules et d'injections d'hormone male qui lui permirent d'élucider les mécanismes de différenciation sexuelle.

1. castration, ablation des gonades avant leur différenciation : les fœtus acquièrent, quel que soit leur sexe génétique (XX, féminin ou XY, masculin), un phénotype féminin avec la régression des canaux de Wolff et la différenciation des canaux de Muller.

2. greffé d'un testicule fœtal adjacent à l'ovaire d'un embryon XX :

le fœtus est masculinisé, les canaux de Wolff se différencient, les canaux de Mullér régressent. Jost déduit de ces observations que le développement phénotypique féminin est un processus par défaut alors que la masculinisation de l'appareil reproducteur est imposée par les hormones testiculaires.

3. Greffe d'un un implant de testostérone au lieu d'un testicule fœtal sur un embryon XX (la testostérone avait été synthétisée en 1935) : il y a différenciation des canaux de Wolff, un résultat attendu, mais les canaux de Muller ne régressent pas alors qu'ils avaient régressé après la greffe de testicule fœtal. Cette différence suggéra à Jost qu'il y a dans le testicule un autre facteur que la testostérone, qui inhibait les canaux de Muller. Il proposa d'appeler ce facteur « substance inhibitrice mullerienne » . Ce facteur est maintenant connu sous le nom d'hormone anti-Mullerienne (AMH). Il publia ces résultats en 1947 (2) et soutint en 1948 une thèse de Doctorat es sciences (3).

Jost venait t de montrer qu'en l'absence de gonades, les foetus de mammifères évoluent vers le phénotype sexuel femelle et que le testicule était nécessaire pour masculiniser le tractus génital. Il avait aussi montré que le testicule sécrétait en plus de la testostérone, une autre substance inhibant les canaux de Muller. Une controverse

s'engagea avec d'autres embryologistes qui ne reconnaissaient pas l'existence de cette substance. Mais Jost avait raison, il y a bien une hormone anti-mullérienne, elle a été isolée, purifiée et son gène clone en 1987 par une de ses anciennes élèves, le Dr Nathalie Josso qui proposa de donner le nom de facteur Jost à l'hormone anti-mullérienne (5).

Les travaux de Jost, son audace, ses qualités d'expérimentateur ont été internationalement reconnus. *Jost's remarkable microsurgical experiments on rabbit embryos laid the foundation for our current knowledge of mammalian sexual differentiation* (4). Les remarquables expérimentations microchirurgicales de Jost ont fondé notre connaissance actuelle de la différenciation sexuelle des mammifères (4).

Renommée internationale

En 1949, Jost fut invité grâce à son frère, le docteur Marc Jost qui habitait Mexico, au premier Congrès International d'Obstétrique et de Gynécologie, pour y présenter ses résultats. Lors de son voyage de retour, il rendit visite à un collègue embryologiste, le Dr. Robert K. Burns , à l'Institut Carnegie à Washington Celui-ci lui conseilla de se rendre au John's Hopkins Hospital à Baltimore pour rencontre le Dr. Lawson Wilkins,

le fondateur de l'endocrinologie pédiatrique qui s'intéressait aux anomalies de la différenciation sexuelle. Une rencontre d'un après-midi entre l'éminent clinicien américain âgé de 56 ans et le jeune scientifique français de 33 ans. Une discussion autour d'observations d'anomalies de différenciation sexuelle : syndrome de Turner, hyperplasie congénitale des surrénales, testicule féminisant... Wilkins interrogeant Jost, lui demandant comment sa théorie de la dualité de la sécrétion testiculaire fœtale pouvait expliquer ces observations. Et à la fin de la fin de la discussion, Wilkins déclara : « *Je suis convaincu ! convaincu !* » Et Wilkins diffusa et vanta la théorie de Jost auprès des grands endocrinologues et pédiatres américains de l'époque, Melvin Grumbach, Maria New, Claude Migeon, pour n'en citer que quelques-uns qui deviendront de fervents admirateurs des travaux et de l'habileté expérimentale de Jost. Celui-ci sera invité deux fois aux prestigieuses Conférences Laurentiennes sur les hormones dont les actes étaient publiés dans la revue *Recent Progress in Hormone Research* (6,7).

Etudes en endocrinologie fœtale

Alfred Jost mit au point d'autres techniques chirurgicales chez les fœtus de lapins et de rats : encéphalotomie ou décapitation

pour étudier le rôle du cerveau et de l'hypophyse dans la régulation des glandes sexuelles fœtales (6). Des techniques très délicates qui ont confirmé son audace et son extraordinaire habileté. Il a étendu ses techniques microchirurgicales aux autres glandes endocrines, la thyroïde, les surrénales pour élucider le rôle des hormones au cours de la vie fœtale. Alfred Jost ne négligeait pas l'aspect technique de la recherche en laboratoire. Il se plaisait à dire *tout le monde peut avoir des idées, mais tout le monde ne peut pas les réaliser.*

Faculté des Sciences, Collège de France, Académie des Sciences

Alfred Jost avait gravi rapidement les échelons à la Faculté des Sciences de Paris : assistant délégué en biologie animale en 1942, sous-directeur du laboratoire de physiologie générale du Muséum d'histoire naturelle en 1945, maître de conférences en 1949, professeur en 1954 , puis professeur de physiologie comparée en 1956. En 1974, il fut nommé à la tête de la chaire de Physiologie du Développement au Collège de France. Membre de l'Académie des Sciences depuis 1972, il succéda, en 1986, à son maître Robert Courrier comme secrétaire perpétuel de

l'Académie des sciences, fonction qu'il remplit avec la même conscience et la même compétence

jusqu'à son décès en 1991. Nicole Le Douarin qui l'avait bien connu, écrivit après sa disparition **Alfred Jost**

laissera le souvenir d'un homme chaleureux, attentif aux autres, manifestant un enthousiasme communicatif pour la Biologie et particulièrement pour la Physiologie, cette science du fonctionnement intégré des organismes.

REFERENCES

1. Josso N. Remembrance of Dr Alfred Jost. *Endocrinology*. 1991; 129 : 2274-76
2. Jost A. Recherche sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. 1. Introduction et embryologie génitale normale. *Arch Anat Microscop Morphol Exp* 1947; 36 : 51-200
3. Jost A. Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin Thèse de Sciences, Université de Paris, Faculté des Sciences, 1948
4. Zhao F, H H-C Yao. A tale of two tracts: history, current advances, and future directions of research on sexual differentiation of reproductive tracts. *Biology of Reproduction*, 2019;101: 602–616
5. Josso N, Cate RL, Picard JY, Vigier B, di Clemente N, Wilson C, Imbeaud S, Pepinsky RB, Guerrier D, Boussin L, et al. Anti-mullerian hormone: the Jost factor. *Recent Prog Horm Res*. 1993;48:1-59
6. Jost A. Problems of fetal endocrinology—the gonadal and hypophyseal hormones. *Recent Prog Horm Res* 1953; 8:379–418.
7. Jost A, Vigier B, Prépin J, Perchellet JP. Studies on sex differentiation in mammals. *Recent Prog Horm Res* 1973 ; 29 :1-41