

## RESUME

Il a été démontré que les œstrogènes sont impliqués dans la différenciation des ovaires des Sauropsidés. L'aromatase, l'enzyme qui aromatise les androgènes en œstrogènes, joue un rôle clef dans cette différenciation. Pour préciser son rôle et celui des œstrogènes, les effets d'un inhibiteur spécifique de l'activité aromatase (le Létrozole), ont été examinés chez une tortue, *Emys orbicularis orbicularis*. Chez cette espèce, le déterminisme du sexe est dépendant de la température d'incubation des œufs, ce qui permet d'obtenir à volonté des mâles (100% à 25°C) ou des femelles (100% à 30°C). La période thermosensible (TSP) s'étend entre les stades 16 et 22 du développement embryonnaire au cours desquels s'effectuent les premières étapes de la différenciation sexuelle des gonades (l'éclosion a lieu au stade 26).

Les traitements avec le Létrozole ont été effectués à température féminisante (30°C) à partir de différents stades du développement embryonnaire :

- au stade 15 (avant TSP) quand les gonades sont histologiquement indifférenciées et présentent un niveau très faible, voire nul d'activité aromatase (traitement précoce);
- aux stades 23, 24 et 25 (après TSP) quand les ovaires ont commencé à se différencier et présentent un niveau croissant (pic) d'activité aromatase (traitements tardifs).

Les effets de ces traitements ont été examinés à partir de l'éclosion et jusqu'à un an, à l'aide de diverses techniques : mesure d'activité aromatase gonadique, histologie, ultrastructure, mise en évidence de l'apoptose, hybridation *in situ* avec une ribosonde, spécifique du gène *SOX9* marqueur de différenciation des cellules de Sertoli.

Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

- même avec des traitements tardifs, il est possible d'obtenir la différenciation de cordons ou de tubes testiculaires (exprimant *SOX9*) dans la médulla des gonades. Si près de 80% des individus sont inversés avec un traitement précoce, 20% le sont au stade 23 et seulement quelques individus aux stades 24 et 25;
- au cours de la formation des cordons/tubes testiculaires l'épithélium des cordons et des lacunes ovariennes se trans-différencie en épithélium Sertolien;
- à l'éclosion, les individus masculinisés traités précocement présentent soit des testicules, soit des ovotestes, alors que ceux traités tardivement ont tous des ovotestes. La structure des gonades est bien corrélée avec le niveau d'activité aromatase;
- après l'éclosion, le cortex régresse quasi totalement dans les ovotestes des animaux traités précocement, mais persiste partiellement et présente des ovocytes en croissance dans les ovotestes des animaux traités tardivement;
- la régression du cortex est due à la mort par apoptose des cellules germinales (ovogonies et ovocytes). Elle semble être liée à des infiltrations de tissu dense, composé de lymphocytes, quelques mastocytes et de nombreux fibroblastes.

Ces résultats montrent que chez *E. o. orbicularis*, les œstrogènes synthétisés dans les gonades agissent non seulement pendant la période critique de différenciation sexuelle (période thermosensible) mais aussi, plus tardivement, pour maintenir la structure ovarienne. En accord avec ces résultats, des récepteurs aux œstrogènes ont été mis en évidence dans les gonades des deux sexes au cours des premières étapes de la morphogenèse gonadique chez une autre tortue et chez le poulet. Ceci devrait conduire à rechercher les gènes dont l'expression est contrôlée par les œstrogènes dans les gonades des Sauropsidés.