

était particulièrement frappante chez les adolescents, constate le spécialiste qui s'en émeut : « Cela indique peut-être une vague à venir de maladies auto-immunes. »

Comment expliquer cette augmentation ? « Nous l'ignorons », avoue Frederick Miller avant de citer un certain nombre de facteurs environnementaux et comportementaux possibles. Au cours de la période couverte par l'étude, de 80 000 à 90 000 nouveaux produits chimiques ont été mis sur le marché. « Notre régime alimentaire est complètement différent, poursuit-il. Nos appareils électroniques nuisent à notre sommeil. La pollution de l'air, de l'eau et des aliments a augmenté... En quelques décennies, nos modes de vie ont été bouleversés. »

Une autre idée, quelque peu paradoxale, est que nos systèmes immunitaires sont aujourd'hui trop peu exposés au monde extérieur et qu'ils réagissent donc de façon excessive face à des antigènes inconnus normalement bénins. Cette théorie est fondée sur l'« hypothèse hygiéniste », avancée au début des années 2000 sur la base de l'évolution des conditions sanitaires. Elle est plus étroitement liée aux modifications de nos bactéries intestinales, notre microbiote, qui reflètent notre société moderne.

Une bizarrerie de la géopolitique a offert une occasion unique d'étudier cet effet. Après la Seconde Guerre mondiale, le territoire de la Carélie, au nord-est de l'Europe, a été divisé entre la Finlande et la Russie. Les populations sont génétiquement proches, mais la Carélie finlandaise s'est rapidement modernisée après la guerre, tandis que les conditions de vie dans la Carélie russe rurale n'ont guère changé. L'amélioration des conditions de vie a-t-elle réduit la morbidité ? Non, au contraire, en ce qui concerne les maladies auto-immunes. Par exemple, l'incidence du diabète de type 1 en Finlande est la plus élevée au monde et environ six fois supérieure à celle de la Carélie russe. Les fréquences d'autres maladies auto-immunes comme la maladie coeliaque sont également six à dix fois plus élevées en Finlande qu'en Russie.

LE RÔLE DU MICROBIOTE

Mikael Knip, de l'université d'Helsinki, et ses collègues pensent que ces écarts s'expliquent en partie par des modifications du microbiote des populations caréliennes. Cet écosystème bactérien s'établit pendant la petite enfance sous l'influence, forte, de notre environnement. Pour une étude publiée en 2016, l'équipe de Mikael Knip a recueilli des échantillons de selles de nourrissons des deux côtés de la frontière finno-russe pendant les trois premières années de leur vie. L'analyse a effectivement révélé une nette différence entre les nourrissons des deux Carélies.

Les microbes des enfants russes étaient dominés par une forme non pathogène



L'exposition à divers microbes est utile à la formation du système immunitaire



d'*Escherichia coli* plutôt immunogènes. Les enfants finlandais présentaient, quant à eux, une abondance de bactéries du genre *Bacteroides*, qui ne provoquent généralement pas de réactions immunitaires fortes. « L'exposition à divers microbes est utile à la formation du système immunitaire, en particulier au cours de la première année de vie », rappelle Mikael Knip, mais les différences dans les compositions des microbiotes suggèrent que les petits Finlandais étudiés semblent ne pas subir un entraînement de ce type très rigoureux. Les microbiotes finlandais sont également moins diversifiés que leurs homologues russes. Même s'il est trop tôt pour évoquer une relation de cause à effet entre cette observation et l'augmentation des problèmes auto-immuns, Mikael Knip pense que ce lien est réel et propose de « renommer l'hypothèse hygiéniste en hypothèse de la biodiversité ».

Sonia Sharma confirme que la biodiversité intestinale est importante et que l'exposition à une grande variété de molécules, par exemple en mangeant des aliments le moins transformé possible, est essentielle pour entraîner le système immunitaire. « Cela améliore notre flore intestinale, dit-elle. Et cela donne à notre système immunitaire l'opportunité de s'habituer à des molécules qui ne sont pas intrinsèquement dangereuses, afin qu'il ne réagisse pas de façon excessive lorsqu'il les rencontre. »

Une meilleure compréhension des maladies auto-immunes, et l'amélioration consécutive de leurs traitements, passera par un changement de focale dans les études. Il ne s'agit plus de se concentrer sur tel ou tel aspect, cellules immunitaires, tissus cibles, microbiote..., explique Frederick Miller, mais d'adopter une vision plus holistique. Comme dans la vieille parabole indienne où des aveugles se font une idée différente de ce qu'est un éléphant en n'inspectant qu'une partie de l'animal. Pour saisir l'ensemble du tableau immunologique, prédit l'immunologiste, « nous devons en embrasser la complexité ». ■

BIBLIOGRAPHIE

F. Szymczak et al., **Gene expression signatures of target tissues in type 1 diabetes, lupus erythematosus, multiple sclerosis, and rheumatoid arthritis**, *Science Advances*, vol 7(2), 2021.

R. Mallone et D. Eizirik, **Presumption of innocence for beta cells : why are they vulnerable autoimmune targets in type 1 diabetes ?**, *Diabetologia*, vol. 63 (10), pp. 1999-2006, 2020.

R. Dhanwani et al., **Cellular sensing of extracellular purine nucleosides triggers an innate IFN- β response**, *Science Advances*, vol 6(30), 2020.

G. Dinse et al., **Increasing prevalence of antinuclear antibodies in the United States**, *Arthritis Rheumatol.*, vol. 72(6), pp. 1026-1035, 2020.

O. Laitinen et al., **Coxsackievirus B1 is associated with induction of β -cell autoimmunity that portends type 1 diabetes**, *Diabetes*, vol. 63(2), pp. 446-455, 2014.

L'ESSENTIEL

- > Globalement, les femmes sont quatre fois plus touchées par les maladies auto-immunes que les hommes.
- > Une première piste pour l'expliquer concerne les hormones sexuelles : œstrogènes, progestérone, testostérone... Toutes influent sur le système immunitaire.
- > Une mauvaise extinction de l'un des deux chromosomes X dans les cellules des femmes est une autre cause possible.

- > Le microbiote intestinal interviendrait également, notamment via la testostérone, sans que l'on sache lequel des deux facteurs est l'élément déclencheur.
- > Ces hypothèses sont toutes compatibles avec l'idée que la fréquence plus élevée des maladies auto-immunes chez les femmes est un « dommage collatéral » d'une adaptation évolutive à une grossesse sans encombre.

L'AUTRICE



MELINDA WENNER MOYER
journaliste scientifique à New York

Les femmes surexposées?

Près de quatre personnes sur cinq atteintes de troubles auto-immuns sont des femmes. Pourquoi une telle disproportion? Une explication serait à chercher du côté de l'histoire évolutive de la grossesse.

Pour Melanie See, 45 ans à l'époque, l'année 2005 a été un tournant. Elle s'est soudainement mise à beaucoup transpirer et a vite perdu cinq kilos. Elle a aussi eu des vertiges et même des montées de lait... sans allaiter. Une série d'examens a révélé une maladie de Basedow, une maladie auto-immune qui fait monter en flèche la production d'hormones thyroïdiennes. Ce diagnostic posé, des médicaments efficaces ont été prescrits.

Trois ans plus tard, alors que les symptômes de la maladie étaient contrôlés, la santé de Melanie See s'est de nouveau dégradée avec une perte de poids supplémentaire et une fatigue extrême. Ses médecins ont identifié une maladie cœliaque... une autre maladie auto-immune déclenchée par la consommation d'aliments contenant du gluten.

Puis vint 2015. Melanie See a commencé à ressentir de terribles symptômes digestifs et des douleurs musculaires. Cette fois, le corps médical est resté dépourvu. «Les hypothèses partaient dans tous les sens – vascularite, lupus, je ne sais plus quoi encore, se souvient la malade. Mes analyses sanguines montraient bien que quelque chose n'allait pas, tout comme la biopsie musculaire subie en juin 2016, mais je ne rentrais dans aucune case.»

Après d'autres tests, une troisième maladie auto-immune a été diagnostiquée: le syndrome de Sharp, ou connectivite mixte, une affection rare qui se traduit par les caractéristiques de plusieurs autres pathologies (lupus érythémateux, sclérodémie systémique, polyarthrite rhumatoïde...) sans toutefois remplir tous les critères de l'une d'elles. Si Melanie See fait figure d'exception quant à son tableau clinique complexe et changeant, elle l'est moins lorsque l'on parle de maladies auto-immunes en général. Pourquoi? Parce qu'elle est une femme.

En effet, les femmes représentent environ 78% des personnes atteintes de ces pathologies (8% de la population mondiale) où le système immunitaire attaque les cellules et tissus de l'organisme qu'il est censé défendre. Les maladies auto-immunes sont actuellement la cinquième cause de décès chez les femmes de moins de 65 ans.

La raison de cet écart entre hommes et femmes est longtemps restée un mystère, mais les chercheurs commencent à en cerner les causes: les hormones sexuelles, les deux chromosomes X des femmes (les hommes n'en ayant qu'un) et même le microbiote, différent d'un sexe à l'autre. Selon certains, l'évolution serait aussi en cause...