

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...

«Il importe de comprendre les dessous de ces différences entre sexes», déclare Shannon Dunn, de l'université de Toronto. «Car alors, non seulement nous saurons mieux comment les maladies auto-immunes se déclenchent, un préalable à de nouveaux moyens d'intervention, mais nous ferons également la lumière sur les différences entre sexes dans d'autres contextes, comme la réaction aux infections, aux vaccins, aux blessures et au cancer.»

La répartition inégale des maladies auto-immunes n'est pas une découverte récente. Il y a plus d'un siècle, lorsque les médecins ont commencé à diagnostiquer ces affections, ils ont remarqué que les femmes étaient beaucoup plus susceptibles de développer de telles maladies que les hommes. Mais à l'époque, ces spécialistes individualisaient les maladies auto-immunes en entités distinctes ayant leurs propres causes et n'imaginaient guère qu'elles puissent être reliées par des mécanismes fondamentaux communs.

UNE POUR TOUTES...

Tout a changé au début des années 1990, lorsque les scientifiques ont découvert que des cellules immunitaires – les lymphocytes T auxiliaires CD4 – étaient impliquées dans la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques et le diabète de type 1. En 1991, Virginia Ladd,



atteinte de lupus, a fondé l'American Autoimmune Related Diseases Association (l'Association américaine des maladies auto-immunes apparentées) après avoir découvert que diverses maladies auto-immunes touchaient plusieurs membres de sa famille, suggérant un héritage génétique partagé.

En considérant les maladies auto-immunes dans leur ensemble, les chercheurs ont fait des observations intéressantes. Ainsi, certaines de ces maladies apparaissent chez les femmes après des transitions importantes de la vie. Le lupus et la sclérose en plaques, par exemple, ont tendance à se déclencher pendant les années de procréation. D'autres maladies, comme la polyarthrite rhumatoïde, se déclarent le plus souvent après la ménopause. D'importants changements auto-immuns se produisent aussi parfois pendant la grossesse: les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de la sclérose en plaques et de la maladie de Basedow s'atténuent souvent, tandis que ceux du lupus s'aggravent plutôt.

BOULEVERSEMENTS HORMONAUX EN CAUSE

Qu'ont en commun ces transitions (puberté, grossesse et ménopause)? Elles impliquent toutes des changements majeurs dans la production d'hormones comme les œstrogènes, la progestérone et la testostérone. Les niveaux d'œstrogènes augmentent, par exemple, pendant la puberté et la grossesse. Il est désormais clair que, même s'il existe des exceptions, de nombreuses maladies auto-immunes «sont induites par les œstrogènes», explique DeLisa Fairweather, de la clinique Mayo, à Jacksonville, en Floride. En effet, l'utilisation de contraceptifs oraux et de traitements hormonaux substitutifs, qui ajoutent tous deux des œstrogènes à l'organisme, a été associée à un risque accru de lupus.

Les œstrogènes, comme les autres hormones sexuelles, influencent directement l'expression d'un certain nombre de gènes impliqués dans l'immunité. Ainsi, ces composés activent le gène de l'interféron gamma, une substance qui orchestre les réponses immunitaires contre les agents pathogènes, mais qui peut aussi intensifier les réponses auto-immunes. Les œstrogènes activent également les lymphocytes B, qui produisent des anticorps, mais aussi, le cas échéant, des autoanticorps ciblant les cellules de l'organisme.

Les hormones qui jouent un rôle clé dans la grossesse, comme la progestérone, ont aussi des effets spectaculaires sur le système immunitaire. De nombreuses cellules immunitaires essentielles, notamment les lymphocytes T et les macrophages, portent des récepteurs de la progestérone à leur surface. Activés, ces récepteurs orientent l'organisme vers un type de réponse immunitaire qui favorise, entre autres, la production d'anticorps et d'autoanticorps. Cette réaction est connue sous le nom de «réponse

immunitaire Th2» (pour lymphocytes T auxiliaires de type 2). Elle contraste avec la réponse immunitaire Th1, qui privilégie l'activation de cellules attaquant directement d'autres cellules.

L'augmentation de la production de progestérone pendant la grossesse expliquerait donc pourquoi les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de la sclérose en plaques s'atténuent souvent lorsque les femmes attendent un enfant: ces maladies résultent de réponses immunitaires de type Th1, et non Th2, de sorte que le changement induit par la progestérone allège leur charge immunitaire. Mais «les femmes atteintes de sclérose en plaques ont un risque beaucoup plus élevé de faire une rechute peu après l'accouchement, quand les quantités d'hormones sexuelles diminuent drastiquement», explique Tanuja Chitnis, du Brigham and Women's Hospital, à Boston.



L'auto-immunité peut être un sous-produit malheureux de la réponse immunitaire complexe dont les femmes ont besoin pour porter des enfants

La testostérone, que les femmes produisent, mais dans une moindre mesure que les hommes, est une autre hormone importante en matière d'auto-immunité. Les récepteurs de la testostérone se trouvent à la surface des lymphocytes B et T, et l'hormone est largement immunosuppressive. Elle diminue les réponses des cellules immunitaires, y compris les neutrophiles, les cellules tueuses naturelles et les macrophages, ce qui serait une des raisons pour lesquelles les hommes ont moins de maladies auto-immunes. De fait, des études ont montré que les hommes atteints de sclérose en plaques ont souvent des taux de testostérone inférieurs à la normale. En outre, ceux ayant un faible taux de testostérone en raison d'une affection connue sous le nom d'hypogonadisme ont un risque accru de lupus et de polyarthrite rhumatoïde.