

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.