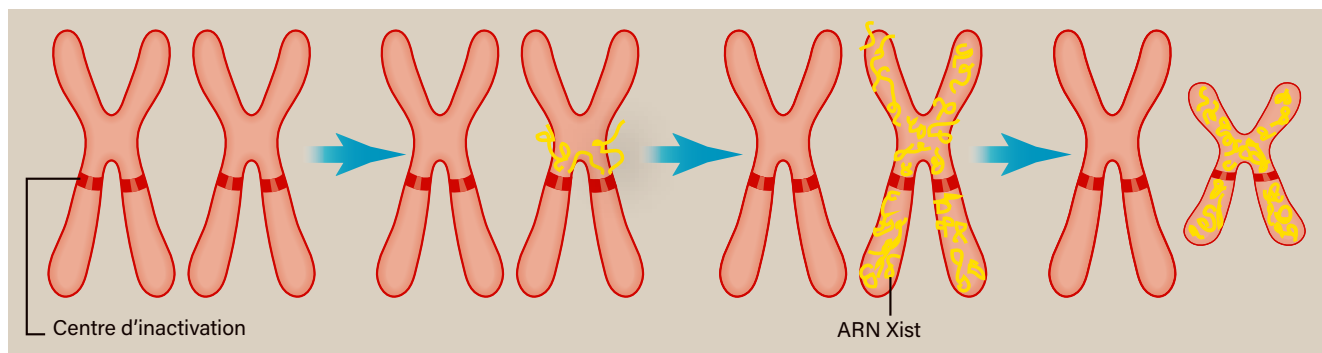




Toutes les hormones sexuelles influent également sur l'expression de gènes immunitaires clés. En 1997, un consortium de scientifiques finlandais et allemands a découvert un gène qui joue un rôle crucial dans l'auto-immunité. Ce gène *Aire* (pour *autoimmune regulator*) est exprimé par les cellules du thymus, un organe où sont produits les lymphocytes T. La protéine Aire codée induit la production, dans les cellules du thymus, des antigènes du soi, spécifiques de l'ensemble des tissus de l'organisme, afin qu'ils soient présentés aux lymphocytes T en développement: ceux présentant une affinité importante pour ces antigènes, et, donc, qui cibleront des tissus de l'organisme, sont ensuite éliminés (on parle de «sélection négative»), les autres poursuivent leur maturation (voir la figure page suivante).

UN MANQUE D'AIRES

Il n'est alors pas surprenant qu'un gène *Aire* anormal entraîne le développement de maladies auto-immunes, notamment le syndrome APS1 (pour *auto-immune polyglandular syndrome 1*), qui se traduit par une destruction auto-immune des glandes endocrines (hypothyroïdie), une candidose, du vitiligo... Dans les faits, les lymphocytes T qui reconnaissent les antigènes du soi ne sont plus éliminés au niveau du thymus: ils passent dans la circulation et «finissent par se répandre dans l'organisme et provoquent une maladie auto-immune», explique Shannon Dunn.

Or l'activité du gène *Aire* et d'autres gènes similaires est partiellement contrôlée par les hormones sexuelles. En 2016, l'équipe de Sonia Berrih-Aknin, de l'université Pierre-et-Marie-Curie, à Paris, a montré que, chez les souris, les œstrogènes et la progestérone réduisent l'expression du gène *Aire*, tandis que la testostérone a un effet inverse. Elle a aussi observé qu'après la puberté, les femmes fabriquent moins de protéines Aire que les hommes, peut-être à cause des hormones sexuelles. Or moins d'Aire signifie que davantage de lymphocytes T reconnaissant les antigènes du soi s'échappent du thymus.

Pourtant, les hormones sexuelles n'expliquent pas tout. Les maladies auto-immunes,

dont le lupus et la sclérose en plaques, se développent parfois dès l'enfance, avant la puberté. D'autres processus sont donc impliqués. Pour les trouver, certains étudient la différence fondamentale entre les hommes et les femmes: un ou deux chromosomes X.

LE FACTEUR X

Selon le modèle en vigueur, les femmes ont deux chromosomes X, mais l'une des copies est désactivée dans chaque cellule très tôt au cours du développement embryonnaire lors d'un processus connu sous le nom d'«inactivation du chromosome X» (voir la figure ci-dessus). Ainsi, l'organisme n'exprime pas plus de gènes liés au X qu'il ne le devrait (il y a égalité entre hommes et femmes). Cependant, ce scénario a été récemment révisé en partie, car des études ont montré que chez certaines femmes au moins 15% des gènes du chromosome X supposé inactivé s'expriment encore. Les protéines codées sont alors jusqu'à deux fois plus nombreuses que chez les hommes. C'est notamment le cas chez des femmes atteintes de lupus. Plus encore, le niveau de cette activité inopportune est corrélié à la gravité de la maladie.

En fait, de nombreux gènes liés à l'X ont été directement associés aux maladies auto-immunes. L'un d'eux est le gène du récepteur TLR-7, une protéine impliquée dans des maladies auto-immunes telles que le lupus, la polymyosite, la sclérodermie et le syndrome de Sjögren. Son rôle est de reconnaître les agents pathogènes et d'alerter le système immunitaire de leur présence; il augmente également la production de molécules inflammatoires, les interférons, qui peuvent accélérer la réponse auto-immune. Un autre gène souvent activé sur les chromosomes X supposés inactivés chez les femmes est *Tasl*, qui augmente lui aussi la production d'interférons.

Récemment, les scientifiques ont découvert un phénomène étrange concernant l'inactivation du chromosome X. Chez certaines femmes, ce chromosome X est maintenu silencieux d'une curieuse façon dans les lymphocytes T et B, impliqués dans les réponses immunitaires. En 2019, Montserrat Anguera, de l'université de

L'inactivation de l'un des deux chromosomes X des cellules femelles est sous le contrôle d'une région nommée «centre d'inactivation du chromosome X» (en rouge). Cette région produit de nombreux longs ARN non codants, dont Xist (en jaune) qui recouvre le chromosome X et le réduit au silence. Simultanément, des changements dans la structure du chromosome conduisent à sa condensation.