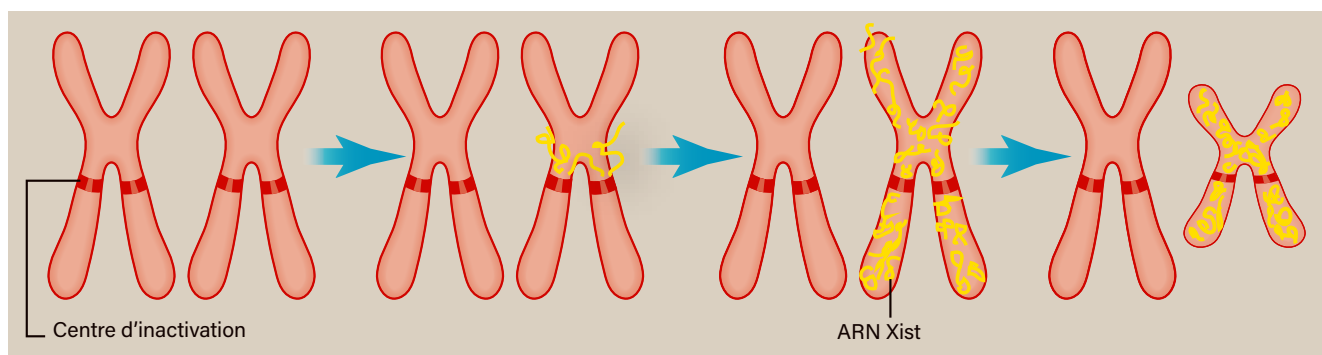




Toutes les hormones sexuelles influent également sur l'expression de gènes immunitaires clés. En 1997, un consortium de scientifiques finlandais et allemands a découvert un gène qui joue un rôle crucial dans l'auto-immunité. Ce gène *Aire* (pour *autoimmune regulator*) est exprimé par les cellules du 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'AIRE

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.

Pennsylvanie, et ses collègues ont en effet observé que lorsque les jeunes cellules immunitaires de souris femelles arrivent à maturité, les mécanismes cellulaires mis en place pour couvrir et inactiver le deuxième chromosome X subissent des changements dynamiques importants qui faciliteraient l'activation des gènes liés au X dans ces cellules alors qu'ils devraient être désactivés.

Ainsi, en ce qui concerne l'inactivation du X, les cellules immunitaires féminines ne se comportent pas comme les autres cellules, et cette différence influencerait directement sur le risque d'auto-immunité. En 2021, le groupe de Montserrat Anguera a révélé que les lymphocytes B des filles et des femmes atteintes de lupus échappent aux mécanismes cellulaires normaux d'inactivation du X, ce qui conduit probablement les cellules à fabriquer plus de protéines liées au X qu'elles ne devraient.

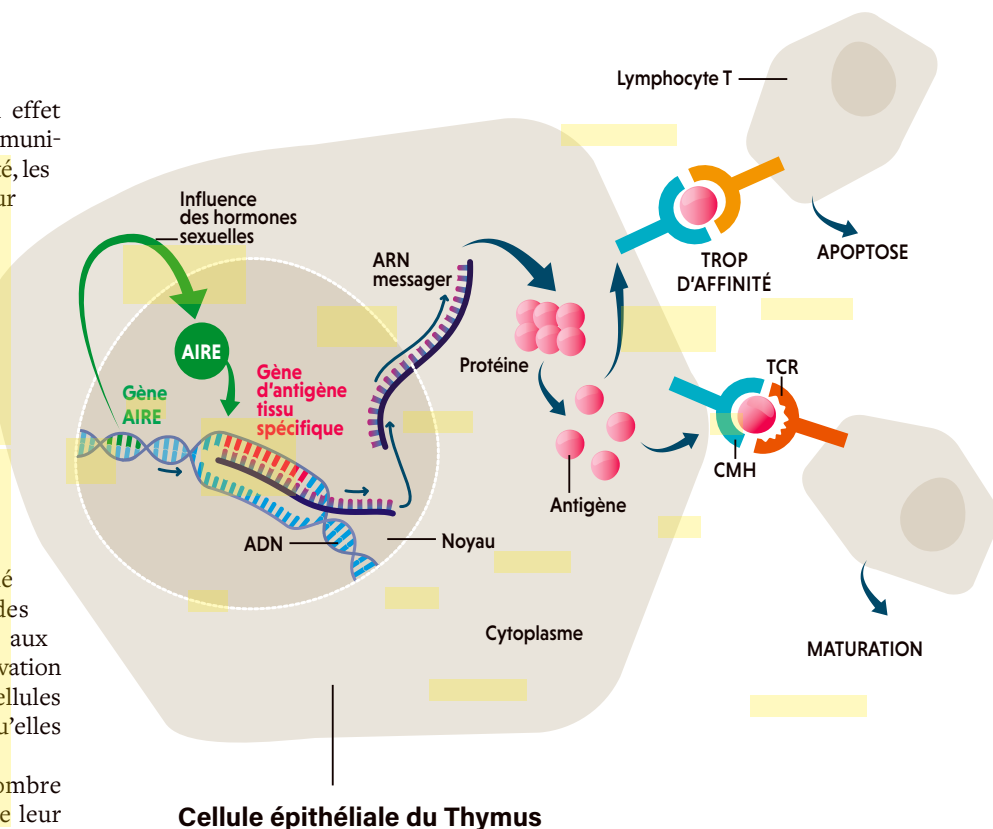
L'étude des individus ayant un nombre inhabituel de chromosomes X confirme leur rôle important dans l'auto-immunité. Ainsi, les hommes atteints du syndrome de Klinefelter, par exemple, qui ont deux chromosomes X en plus d'un chromosome Y, sont 14 fois plus susceptibles que les autres hommes de développer un lupus. De même, les femmes atteintes de trisomie X (elles ont trois chromosomes X) sont 2,5 et 2,9 fois plus susceptibles que les autres femmes de développer respectivement un lupus et un syndrome de Sjögren, ce dernier étant caractérisé par une atteinte des glandes, notamment lacrymales et salivaires.

Pourquoi le corps des femmes se distingue-t-il de celui des hommes par ces mécanismes étranges qui augmentent le risque de maladie ? En général, au fil du temps, l'évolution élimine les processus qui empêchent les espèces de se reproduire et de prospérer, et l'auto-immunité liée au chromosome X entrave manifestement ce succès. Ce phénomène conférerait-il paradoxalement un avantage évolutif ?

LA COMPENSATION DE LA GROSSESSE

En 2019, Melissa Wilson, de l'université d'État de l'Arizona, et ses collègues ont proposé l'hypothèse de compensation de la grossesse. L'évolution du placenta, qui fournit oxygène et nutriments au fœtus durant la grossesse, a accompagné celle des chromosomes sexuels chez les mammifères, et a également coïncidé avec l'ajout soudain de beaucoup plus de gènes au chromosome X. Ces trois évolutions sont peut-être reliées.

Pendant la grossesse, le système immunitaire de la mère doit tolérer, d'une part, les cellules du fœtus en croissance – dont la moitié



Dans les cellules épithéliales du thymus, la testostérone favorise l'expression du gène *Aire* (pour *Autoimmune regulator*). La protéine codée est un facteur de transcription qui facilite la production d'antigènes spécifiques des tissus périphériques de l'organisme. Ces antigènes sont présentés à la surface des cellules par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à des lymphocytes T immatures. Quand l'affinité avec les récepteurs de ces cellules (TCR) est trop forte, c'est-à-dire quand la cellule immunitaire risque de cibler des cellules de l'organisme, les lymphocytes sont éliminés. Les autres poursuivent leur maturation.

de l'ADN est étranger, car provenant du père – et, d'autre part, le placenta, une production de l'embryon. Selon Melissa Wilson, les gènes liés aux chromosomes X et l'inactivation incomplète de l'un d'eux auraient évolué de sorte que l'organisme de la mère s'adapte avec souplesse aux nouvelles exigences immunitaires de la grossesse. Pendant cette période, l'immunité fluctue. Au début, certaines réponses immunitaires saines augmentent, ce qui aide le placenta à développer de nouveaux vaisseaux sanguins, car l'inflammation favorise l'angiogenèse. Au milieu de la grossesse, l'immunité « s'est tue » avant d'augmenter à nouveau en prévision de l'accouchement.

D'autres observations valident l'hypothèse de compensation de la grossesse. Par exemple, aujourd'hui, les femmes font beaucoup moins d'enfants qu'auparavant : en conséquence, leur système immunitaire n'est pas bridé aussi souvent qu'avant. Ce serait une des raisons de l'augmentation de la fréquence des maladies auto-immunes observée actuellement. Bien que ce lien soit à confirmer par des études plus poussées, Melissa Wilson estime plausible « le rôle essentiel de la placentation et de la grossesse dans la formation du système immunitaire maternel, ce qui expliquerait, au moins en partie, les différences entre les sexes en matière de maladies auto-immunes ». En d'autres termes, l'auto-immunité serait un sous-produit évolutif malheureux de la réponse immunitaire complexe dont les femmes ont besoin pour porter des enfants.

Tout ce qui se passe dans l'organisme n'est pas déterminé par la génétique, tant s'en faut.