

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.

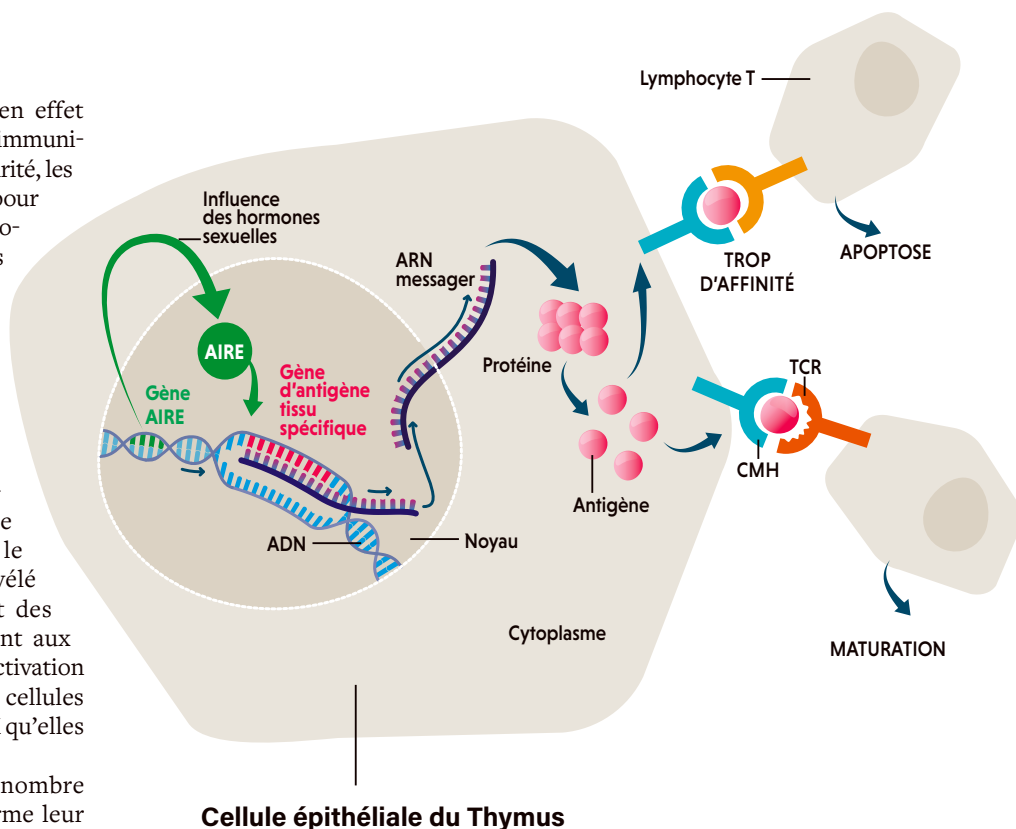
L'étude des individus ayant un nombre inhabituel de chromosomes X confirme leur rôle important dans l'auto-immunité. Ainsi, les hommes atteints du syndrome de Klinefelter, par exemple, qui ont deux chromosomes X en plus d'un chromosome Y, sont 14 fois plus susceptibles que les autres hommes de développer 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.

Ainsi, chez des jumeaux, un seul des deux peut développer une maladie auto-immune, signe que l'environnement est une pièce importante du puzzle. On ignore encore quelles expositions extérieures sont les plus problématiques, mais les spécialistes commencent à pointer du doigt les infections microbiennes, les produits chimiques comme les perturbateurs endocriniens, le tabagisme, l'alimentation, le stress, et... la composition en bactéries de la flore intestinale. Des travaux menés sur des animaux montrent que ces bactéries – le microbiote intestinal – sont associées à un risque accru de maladie auto-immune.

Jayne Danska, de l'université de Toronto, a longtemps essayé de comprendre la relation entre le sexe et les gènes dans les maladies auto-immunes, mais en 2012, une découverte fortuite l'a conduite dans une nouvelle direction surprenante. Avec son équipe, elle traquait des gènes de prédisposition pour le diabète de type 1, une maladie auto-immune dans laquelle le corps attaque les cellules bêta productrices d'insuline dans le pancréas (*voir l'article pages 24 à 32*). Pour ce faire, les chercheurs travaillaient avec des souris dites « diabétiques non obèses » (NOD), de bons modèles pour la maladie humaine, à une exception près: alors que chez les humains, hommes et femmes ont la même probabilité de développer le diabète de type 1 (c'est l'une des rares maladies à faire exception à la règle explorée dans cet article), chez les rongeurs, les femelles sont deux fois plus concernées.

LE MICROBIOTE EN EMBUSCADE

Pour expliquer cette anomalie, le groupe de Jayne Danska s'est intéressé aux bactéries intestinales et a élevé un sous-ensemble de souris NOD dans un environnement stérile: les rongeurs étaient axéniques, c'est-à-dire dépourvus de microorganismes, y compris dans leurs intestins. Surprise, « la différence entre les sexes a complètement disparu », se souvient l'immunologiste. Les mâles étaient soudain tout aussi susceptibles de développer un diabète que les femelles.

La répétition de l'expérience a confirmé les premières observations. D'autres travaux ont conduit à des résultats tout aussi étonnants. Les chercheurs ont prélevé les bactéries de souris NOD mâles adultes et les ont introduites dans de jeunes souris NOD femelles qui n'avaient pas encore développé de diabète. Résultat? Les souris femelles sont devenues des adultes en bonne santé, sans maladie. Ces résultats constituent la première preuve que « les microorganismes de l'intestin influent sur l'auto-immunité des femelles », explique Martin Kriegel, de l'université de Münster, en Allemagne. Selon lui, c'est une découverte importante... que les scientifiques s'efforcent de comprendre.

Pourquoi les microbes intestinaux des hommes seraient-ils protecteurs? Personne ne le sait, mais l'équipe de Jayne Danska a d'ores et déjà montré que la testostérone est cruciale. En prélevant du sang de souris NOD axéniques, elle a constaté que les mâles sujets au diabète présentaient une concentration de testostérone circulante inférieure à celle des mâles non malades, ainsi qu'une composition du microbiote différente. Et lorsque les souris femelles étaient colonisées par des microbiotes issus de mâles non malades et semblaient protégées de la maladie, leur concentration de testostérone dans le sang était supérieure à celle de femelles hébergeant les microbes habituels.

MICROBES SOUS TESTOSTÉRONE

Ainsi, dans le microbiote mâle, un élément augmenterait la production de testostérone protectrice. Des souris femelles chez qui l'équipe a, d'une part, remplacé les bactéries intestinales par celles prélevées chez un mâle et, d'autre part, bloqué la testostérone présentent un risque accru de diabète de type 1. Mais qui des microbes ou de la testostérone influe sur l'autre? Les travaux de Jayne Danska suggèrent que la composition du microbiote diverge chez les souris mâles et femelles autour de la puberté. Cela expliquerait pourquoi il n'y a pas beaucoup de différence entre les sexes dans la prévalence du diabète de type 1 chez les humains, puisque cette maladie se développe généralement durant l'enfance. La flore intestinale est peut-être affectée par l'afflux soudain d'hormones sexuelles au moment de la puberté, mais il s'agit presque certainement d'une « voie à double sens », selon Martin Kriegel: les microbes réagissent aux hormones sexuelles, et *vice versa*.

Bien sûr, les souris ne sont que des modèles animaux, mais ces découvertes aideront vraisemblablement à comprendre les maladies auto-immunes, qui touchent surtout les femmes. Peut-être que certaines bactéries intestinales des femmes jouent un rôle dans le développement de l'auto-immunité. Si tel est le cas, une modification du microbiote intestinal limiterait la maladie. C'est ce qu'espèrent tester Jayne Danska et Martin Kriegel afin de renforcer la protection conférée par le microbiote chez les femmes présentant un risque élevé de maladies auto-immunes. D'autres chercheurs s'intéressent aux moyens de changer la signalisation des hormones sexuelles pour tempérer le risque.

Les chromosomes X, les hormones sexuelles et les bactéries intestinales semblent tous augmenter le risque d'auto-immunité chez les femmes. De là à penser que la biologie conspire contre le sexe féminin, il n'y a qu'un pas. Mais ce fardeau auto-immun peut aussi être vu comme un reflet de l'importance des femmes pour la survie de notre espèce, un fardeau que la science cherche toutefois à alléger. ■

BIBLIOGRAPHIE

S. Pyfrom et al., **The dynamic epigenetic regulation of the inactive X chromosome in healthy human B cells is dysregulated in lupus patients**, *PNAS*, vol. 118 (24), e2024624118, 2021.

B. Johnson et al., **Gut microbiota differently contributes to intestinal immune phenotype and systemic autoimmune progression in female and male lupus-prone mice**, *J. of Autoimmunity*, vol. 108, 102420, 2020.

H. Natri et al., **The pregnancy pickle: Evolved immune compensation due to pregnancy underlies sex differences in human diseases**, *Trends Genet.*, vol. 35 (7), 478-488, 2019.

C. Syrett et al., **Altered X-chromosome inactivation in T cells may promote sex-biased autoimmune diseases**, *JCI Insight*, vol. 4 (7), e126751, 2019.

A. Erlebacher et S. Fisher, **Le placenta, cet inconnu**, *Pour la Science*, n° 487, pp. 46, mai 2018.

N. Dragin et al., **Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases**, *J. Clin. Invest.*, vol. 126 (4), pp. 1525-1537, 2016.

FRÉDÉRIC RIEUX-LAUCAT
dirige l'équipe Immunogénétique
des maladies auto-immunes
pédiatriques, à l'institut Imagine,
à Paris, où il coordonne
le programme *ATRACtion*.



Il y a un fort parallèle entre auto-immunité et cancer

Malgré la complexité et la multiplicité des maladies auto-immunes, on commence à percevoir certains points communs entre ces pathologies, voire avec d'autres comme le cancer et le Covid-19.

Peut-on rappeler ce qu'est une maladie auto-immune ?

Il s'agit d'une réponse immunitaire anormale dirigée contre des constituants de l'organisme, quels qu'ils soient. On parle de «spécificité autoréactive» des acteurs du système immunitaire. Ces acteurs, notamment des cellules – des lymphocytes T – et des anticorps, patrouillent partout. Quand les composants du soi qu'ils reconnaissent sont circonscrits, par exemple, à un tissu, la maladie reste limitée à un organe. Au contraire, lorsque les déterminants de l'auto-immunité sont disséminés, la pathologie est systémique.

Un exemple ?

Prenons le cas du lupus. Une des grandes caractéristiques de la maladie consiste en des anticorps anti-ADN. Lorsque ces protéines rencontrent de l'ADN, ils s'assemblent en de gros complexes moléculaires qui se déposent dans les vaisseaux sanguins, créant des vascularites, ou dans les reins, conduisant à une néphrite lupique.

D'où vient cet ADN ?

Beaucoup de cellules meurent et libèrent ainsi de l'ADN dans le sang ou les tissus. C'est là que les anticorps les reconnaissent. Normalement, quand une cellule s'autodétruit par apoptose, les fragments qui en résultent sont pris en charge par des cellules phagocytaires et disparaissent. Mais dans le lupus, parmi les mécanismes impliqués figure un défaut de phagocytose de ces corps apoptotiques qui entraîne une accumulation de matériel, lequel devient alors accessible à la réponse immunitaire et, en particulier, aux anticorps anti-ADN.

La présence d'anticorps autoréactifs (ou autoanticorps) est-elle systématique dans les maladies auto-immunes ?

Elle est souvent utilisée comme marqueur, mais n'est pas forcément associée au développement de la pathologie. Paradoxalement, nous fabriquons tous des anticorps ou des lymphocytes T autoréactifs, et dans une proportion non négligeable. Ainsi, on estime que la moitié des lymphocytes T qui sortent du thymus sont dotés d'une autoréactivité plus ou moins importante, et cela vaut autant pour les jeunes que pour les adultes, chez qui cet organe conserve une activité résiduelle. Tout le monde vit avec des lymphocytes T à autoréactivité intermédiaire ! Puisque les maladies auto-immunes affectent environ 5% de la population, on en déduit que des mécanismes particuliers, réunis sous le nom de «tolérance périphérique», régulent ces lymphocytes autoréactifs, ainsi que les autoanticorps, d'ailleurs.



L'auto-immunité
se traduirait
plus par une
susceptibilité
aux infections
que par l'attaque
de nos tissus

Quel serait le rôle de cette autoréactivité modérée ?

On peut y voir un mécanisme de régulation de la réponse immunitaire. Par exemple, au moment d'une infection, l'organisme produit beaucoup d'interféron pour mettre en branle le système de défense, mais son emballement pourrait être maîtrisé par des anticorps anti-interféron. Tout est affaire d'équilibre, et, dans ce cadre, un taux trop important de ces anticorps anti-interféron neutraliserait la réponse antivirale. Ainsi, l'auto-immunité se traduirait plus par une susceptibilité aux infections que par l'attaque de nos tissus.

Un bon exemple est donné par le syndrome d'immunodérégulation, de polyendocrinopathie et d'entéropathie lié au chromosome X (le syndrome IPEX). Parmi les lymphocytes T, ceux dits «régulateurs» contrôlent l'activité de ceux dits «effecteurs», c'est-à-dire qui ont une fonction immunitaire directe (mémoire, cytotoxique...). La reconnaissance entre les deux types de lymphocytes T est essentiellement autoréactive : les régulateurs qui reconnaissent des déterminants du soi pourront inhiber l'activation des effecteurs autoréactifs reconnaissant les mêmes déterminants.

Le syndrome IPEX, une pathologie auto-immune extrêmement sévère, est lié à des déficits de production des lymphocytes T régulateurs, à la suite notamment des mutations d'un gène de facteur de transcription, le gène *FOXP3*. La maladie se déclare dès la première année de vie, voire dès la naissance, parfois même *in utero*. Elle se traduit par un diabète et surtout une attaque des cellules du système digestif ayant pour conséquence des diarrhées dramatiques parfois fatales. Ainsi, une absence de lymphocytes T régulateurs qui reconnaissent les déterminants du soi conduit à une auto-immunité précoce, presque généralisée.

Un autre exemple est à chercher dans les maladies endocrines, le diabète, l'attaque des surrénales, la thyroïdite... cette dernière étant probablement chez la femme adulte une des pathologies auto-immunes les plus fréquentes. Parmi les différentes hypothèses expliquant pourquoi les organes qui produisent des hormones sont particulièrement touchés, l'une stipule que la fonction physiologique de ces molécules, notamment la stimulation du système immunitaire, est équilibrée par une réponse autoréactive. On peut tout à fait imaginer que des autoanticorps ou des lymphocytes T autoréactifs permettent de contrôler le niveau de production de ces hormones.

Le lupus, le syndrome IPEX et ces maladies endocrines sont des pathologies assurément auto-immunes. Mais pour d'autres, on ne fait que le soupçonner.

Une définition des maladies auto-immunes est liée à la présence d'autoanticorps connus