

GROUPE DE PAIRS DE L'AMICALE CANEUM

Compte rendu de la séance du 10/04/2025

Secrétaire : Dr HERAULT

Modérateur : Dr BONFILS

1 - DOSSIERS PRESENTES PAR LE GROUPE :

Dossier 1 : Femme de 67 ans, RCH sous Imurel, suivie d'une lymphopénie isolée, Lympo à 0,85, contrôle à 3 mois, examen ras, angoisse sur les examens. RAS si lympo 500 à 1000 rien à faire. Probable Lymphopénie sous Imurel. Quel risque d'une lymphopénie ?

Dossier 2 : Femme de 33 ans, PPC, migraines anciennes non explorées, vient pour état dépressif adressée par la psychologue, fin de préavis pour son travail, ne souhaite pas d'arrêt. Mise sous anxiolytique et adressée à un psychiatre. Pas de bilan

Dossier 3 : Femme de 81 ans, dynamique, gène mollet, cancer du sein, AVC puis EP suite covid, IDM, sous anticoagulant, puis polyglobulie sous anti-agrégant, examen ras : abstention

Dossier 4 : femme de 55 ans pour suivi après bilan sanguin pour douleurs articulaires et stress. Arrêt de travail va mieux. Anxiolytique non pris. Amélioration après arrêt. Kiné ATM. Stress et anxiété douleurs ATM. Burn out peut être pris en maladie professionnelle hors liste si incapacité de travail de plus de 25%

Dossier 5 : Enfant de 5 ans, orienté, fièvre, toux, asthénie, perte d'appétit depuis 4 jours. Examen ras. Test grippe A positif.

Dossier 6 : Femme de 72 ans pour résultat de bilan ostéodensitométrie. A eu une cure d'Aclasta avec ostéonécrose de mâchoire il y a 10 ans. Amélioration du T score. A fait du sport. A contrôler dans 2 ans – délais de contrôle ?

Question(s) à traiter : Quand faut-il renouveler une ostéodensitométrie et à quelle fréquence ?

2 - REPONSES A LA QUESTION POSEE LORS DE LA SEANCE PRECEDENTE :

Valeur prédictive d'un doppler artériel sur le risque cardio-vasculaire.

Si plaque supérieure à 1,5mm ; haut risque

Si plaque >10 mm < 1,5 mm : risque intermédiaire

Pas de plaque sur TSA, coroscanner normal et CRPus négatif : pas de traitement

3 - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES APPORTEES PAR LE GROUPE :

Dysfonction érectile, doppler artériel pénien lié au risque coronarien

Bilan de thrombophilie (Biogroup) (cf annexe)

Pourquoi les femmes souffrent-elles d'avantage de maladies auto-immunes ? (cf annexe : vidal actualités)

4 - ECARTS PAR RAPPORT A LA PRATIQUE RECOMMANDEE PAR HAS :

Femme de 59 ans, peine forme, épreuve d'effort (-), coroscanner (-), TSA à 50%, LDL élevé : pas de statine

5 - SYNTHESE DES AMELIORATIONS PROPOSEES DU PARCOURS ET DE LA COORDINATION DES SOINS :

Dr Anna CLEMENT, ophtalmologie pédiatrique, le Vésinet

Dr Simona STOICA, ophtalmologie, Croissy sur Seine

Dr Sarah WANONO, Rhumatologue, Colombes

6 - SYNTHESE DES CAS COMPLIQUES :

7 - AUTRES QUESTION ET ECHANGES - DISCUSSION LIBRE :

Quels lecteurs pour carte vitale dématérialisée

Cas clinique à préparer pour la prochaine séance : 10ème dossier du 10/03/2025

LE BILAN DE THROMBOPHILIE

Janvier 2025

Sommaire

- Introduction 1
- Indications 2
- Quel bilan ? 3
- Quand prescrire ? 3
- Interprétation 3
- La synthèse 4

1 | INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une pathologie multifactorielle résultant de la combinaison de nombreux facteurs de risque acquis, environnementaux et génétiques. Le terme de thrombophilie biologique regroupe les anomalies ou particularités de la coagulation, identifiables par tests de laboratoire, qui prédisposent à la MTEV. Ces anomalies ou particularités, encore appelées facteurs de risque biologiques de la MTEV, peuvent être constitutionnelles (génétiques) ou acquises. Plusieurs thrombophilies héréditaires peuvent être présentes chez une même personne. Toutes les thrombophilies héréditaires ne confèrent pas le même risque de thrombose.

Prévalence des thrombophilies biologiques dans la population générale et risque relatif de premier épisode de MTEV

	Prévalence dans la population générale	Prévalence dans la population avec MVTE	Risque relatif (RR) de thrombose*	RR de récurrence de MVTE
Thrombophilie sévère				
Déficit en AT	0,02 %	1 %	~ 15	1,9-2,6
FVL (homozygote)	0,02 %	<2 %	~ 10	1,2 (0,5-2,6)
Double hétérozygote (FVL et F2G20210A)	0,1 %	<2 %	~ 10	1,0 (0,6-1,9)
Déficit en PC	0,2 % - 0,4 %	3 %	4-6	1,4-1,8
Déficit en PS	0,03 % - 0,5 %	1-2 %	1-10	1,0-1,4
Thrombophilie non sévère				
FVL (hétérozygote)	3-7 %	20 %	3-5	1,2-1,4
F2G20210A (hétérozygote)	0,7 - 4 %	6 %	2-3	0,7-1,4

*À noter que les premiers évènements thromboemboliques veineux peuvent se manifester après 50 ans chez les patients ayant une thrombophilie sévère.

Infos publication

Lettre d'information
Biogroup - Janvier 2025
newsletter@biogroup.fr

Vous souhaitez la recevoir par email ?

Inscrivez-vous sur
Biogroup.fr - Espace des
pros ou scannez le code :



LE BILAN DE THROMBOPHILIE PEUT-ÊTRE UTILE :

01

Pour le propositus : durée et nature du traitement anticoagulant

02

Pour les apparentés asymptomatiques : prévention de la thrombose, notamment chez la femme en âge de procréer (grossesse et post-partum)

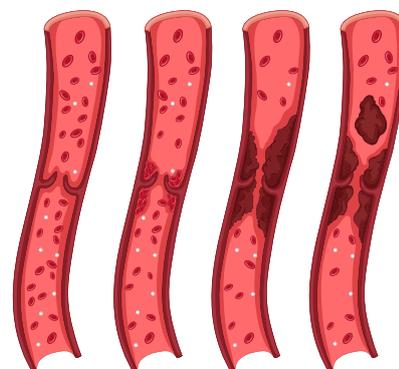
2 | INDICATIONS

Il est suggéré de réaliser un bilan de thrombophilie constitutionnelle :

- Chez les patients ayant un premier épisode de TVP proximale ou d'EP, non provoqué, avant l'âge de 50 ans et avec une histoire familiale au 1er degré de thromboses.
- Chez les patients avec un évènement thromboembolique veineux récidivant (au moins un épisode de TVP proximale ou d'EP et au moins un épisode non provoqué, avant 50 ans).
- Chez les patients ayant une thrombose veineuse non provoquée dans des sites atypiques (splanchnique, membre supérieur, cérébrale).
- La thrombophilie constitutionnelle comprend les déficits en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéines C et S) ainsi que les mutations Leiden du facteur V et G20210A de la prothrombine (FII).

Il est suggéré de rechercher un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) :

- Chez les patients de moins de 50 ans en cas de premier épisode de TVP proximale ou d'embolie pulmonaire non provoqué ou de thromboses de siège inhabituel (thrombose veineuse cérébrale, thrombose digestive, thrombose des membres supérieurs) ou de MVTE récidivante
- Chez les patients en cas de TVP (proximale ou distale) ou d'embolie pulmonaire, quel que soit le contexte de survenue, en cas d'association à une nécrose cutanée ou en cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire



La présence **d'anticorps anti-phospholipides (anti-PL)** sur **2 prélèvements réalisés à au moins 12 semaines d'intervalle**, dans les 3 ans suivant une thrombose veineuse ou artérielle ou des complications obstétricales définit le SAPL.

Dans le cas d'un premier épisode non provoqué de MTEV avec une numération formule sanguine normale, il est suggéré de ne pas réaliser de recherche **des mutations associées aux syndromes myéloprolifératifs (en particulier la mutation V617F du gène JAK2)**, sauf en cas de thromboses de sites atypiques.

De plus, il est suggéré de rechercher **une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)** en cas de thrombose de sites atypiques associée à des signes d'hémolyse et/ou à une cytopénie.



3 | QUEL BILAN ?

- ▶ **Numération formule sanguine et numération plaquettaire** qui permettront de dépister un éventuel syndrome myéloprolifératif ou une anémie.
- ▶ **Bilan de base (TP, TCA, fibrinogène)** pour permettre l'interprétation des résultats de l'ensemble du bilan et pour déceler une éventuelle dysfibrinogénémie.
- ▶ Dosage des inhibiteurs physiologiques de la coagulation : **antithrombine, protéines C et S.**
- ▶ Recherche de la mutation Leiden du facteur V (et pas la résistance à la protéine C activée (RPCA), non remboursée et moins informative) et de **la mutation G20210A du gène de la prothrombine.**
- ▶ Recherche d'**anticorps anti-phospholipides (SAPL) : anticoagulant circulant de type lupique, (ACC), anticorps anti-cardiolipine et anti-β2-glycoprotéine-1** (isotypes Ig G et Ig M).
- ▶ **De la RPCA au facteur V Leiden : évolution du dépistage :**
 - ▶ La recherche systématique de la résistance à la protéine C activée (RPCA) est désormais remplacée par la détection directe du facteur V Leiden. Pourquoi ce changement ?
 - **Précision accrue** : Le test génétique identifie spécifiquement la mutation.



- **Fiabilité** : Pas d'interférence avec les traitements anticoagulants.
- **Distinction** : Différencie les porteurs hétérozygotes des homozygotes. Cette évolution simplifie le diagnostic et améliore la fiabilité des résultats. Le facteur V Leiden reste un élément clé du bilan de thrombophilie, à interpréter dans le contexte clinique global du patient.

▶ SITUATIONS PARTICULIÈRES

- **Homocystéinémie** en cas de thrombose artérielle et/ou veineuse inexpliquée du sujet jeune (âge inférieur à 30 ans).
- **Mutation V617F du gène JAK2 et/ou recherche d'un clone HPN (Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne)** en cas de thrombose veineuse non provoquée de sites atypiques.



La prescription de recherche de mutations génétiques doit être associée à un formulaire d'attestation de consultation et de consentement rempli et signé par le patient et le médecin prescripteur.

4 | QUAND PRESCRIRE ?

Il n'y a pas d'urgence à réaliser un bilan de thrombophilie. Néanmoins, la mise en évidence d'un SAPL ou d'un déficit en antithrombine peut modifier l'attitude thérapeutique et nécessiter d'être identifiée rapidement. Il est donc préconisé de réaliser le bilan au moment du diagnostic, avant l'instauration du traitement anticoagulant. L'interprétation devra alors prendre en compte la possibilité d'anomalies acquises en inhibiteur de la coagulation à la phase aiguë de la thrombose. On peut donc être amené dans certains contextes à rechercher une thrombophilie chez un patient traité. Il est alors capital de renseigner le traitement en cours.

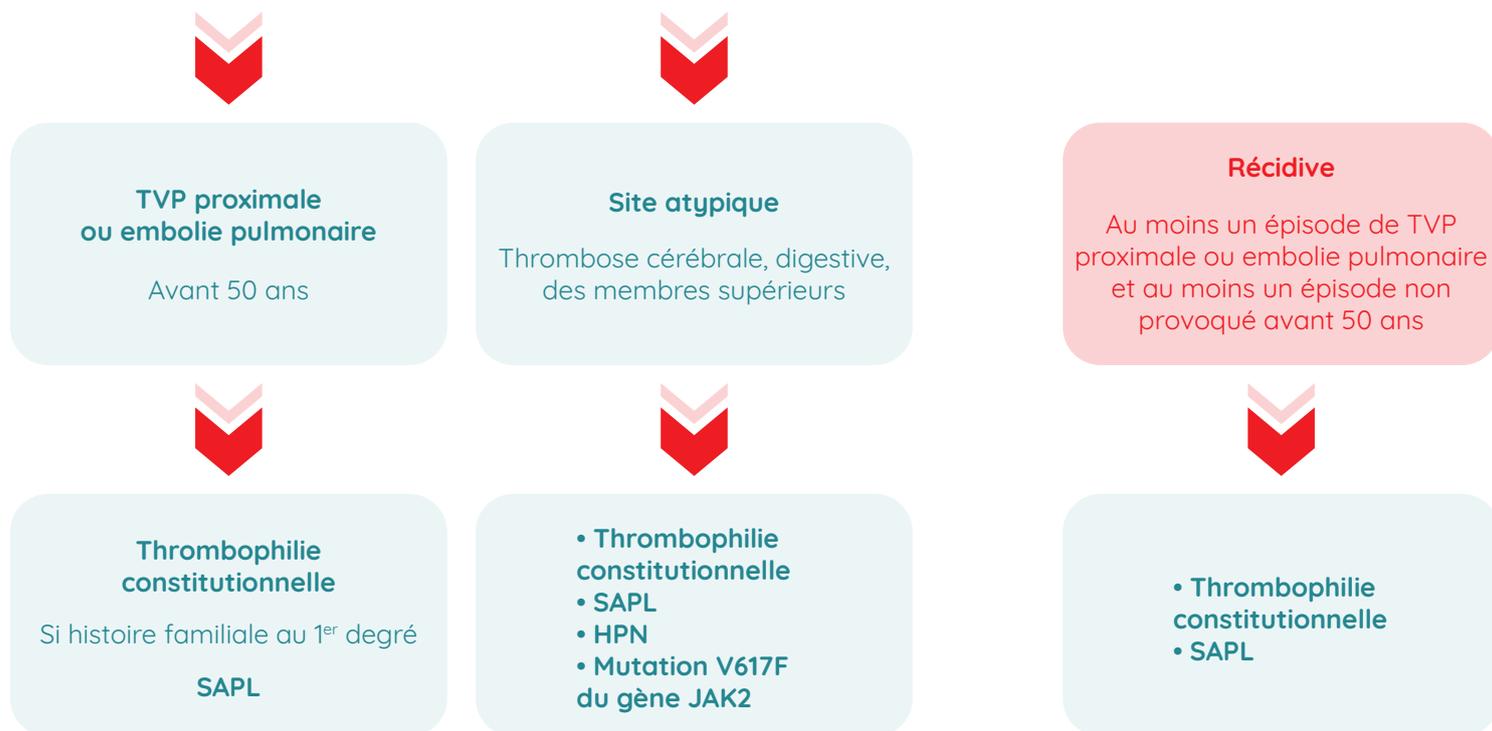
5 | INTERPRÉTATION

L'interprétation d'un bilan de thrombophilie reste délicate car il faut tenir compte du contexte physiologique (nouveau-né, grossesse), pathologique (infection, inflammation), ou de la prise médicamenteuse (héparine, AVK, anticoagulants oraux directs (AOD), chimiothérapie). Une fenêtre thérapeutique (variable selon l'anticoagulant) est donc nécessaire pour l'interprétation de certaines analyses. La positivité de la recherche d'anticorps anti-phospholipides doit être confirmée au moins 12 semaines après la première détermination.

Le dabigatran (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) et l'édoxaban (Lixiana®) sont des AOD.

6 | LA SYNTHÈSE

1^{er} épisode de thrombose veineuse non provoquée



Points forts à retenir

- ▶ Il est recommandé de ne pas réaliser de bilan de thrombophilie constitutionnelle systématiquement après un premier épisode de MTEV notamment après 50 ans que la thrombose soit provoquée ou non
- ▶ Certaines thrombophilies biologiques sont associées à un risque thrombotique élevé et peuvent avoir un impact sur la durée de l'anticoagulation chez les patients présentant une MTEV
- ▶ Il est préconisé de réaliser le bilan au moment du diagnostic, avant l'instauration du traitement anticoagulant
- ▶ L'interprétation du bilan reste délicate car il faut tenir compte du contexte physiologique, pathologique et de la prise médicamenteuse
- ▶ Confirmer systématiquement toute anomalie sur un second prélèvement.
- ▶ En cas de doute sur l'interprétation, contacter le laboratoire pour une discussion collégiale.
- ▶ Les anticoagulants oraux directs (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) peuvent interférer avec certains tests (ACC, Antithrombine, Protéines C et S) de coagulation et fausser les résultats.
- ▶ Une collaboration étroite entre cliniciens et biologistes est indispensable pour une interprétation optimale des résultats.

Références bibliographiques

- ▶ (1) Di Minno MND et al. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb. Res.* 135, 923-932 (2015).
- ▶ (2) O. Sanchez, Y. Benhamou, L. Bertoletti, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. *Revue des Maladies Respiratoires* (2019).
- ▶ (3) Recherche d'une thrombophilie biologique : propositions du GFHT 2022.

#Recherche

Pourquoi les femmes souffrent-elles davantage de maladies auto-immunes ?

Les femmes sont quatre fois plus à risque de maladie auto-immune que les hommes. Pourquoi ? La réponse est complexe et multifactorielle, mais la recherche avance à grands pas.

Stéphane Korsia-Meffre 25 avril 2024 ⌚ 13 minutes



L'inactivation du chromosome X est au cœur de la vulnérabilité des femmes aux maladies auto-immunes. *Dr_Microbe / iStock / Getty Images Plus / via Getty Images*

Résumé

Dans les pays industrialisés, les **maladies auto-immunes (MAI)**, qui touchent environ **5 % de la population**, représentent la **3^e cause de maladie** après le cancer et les pathologies cardiovasculaires. Entre **70 et 80 % des personnes qui souffrent de ces affections sont des femmes**, avec un sex-ratio variable selon la MAI et pouvant aller jusqu'à 18 femmes pour 1 homme !

Pourquoi les femmes sont-elles davantage vulnérables à ces maladies dont les origines sont pourtant **multifactorielles** (génétiques, épigénétiques et environnementales) ? Si le rôle des **hormones sexuelles féminines** est logiquement invoqué, divers travaux récents pointent également vers des causes moins évidentes, liées aux conséquences de la **présence de deux chromosomes X** dans les cellules féminines.

En effet, ce doublon impose, pour éviter un « surdosage » des protéines encodées sur X, **l'inactivation d'un des deux X**. Cette inactivation se révèle, au fil des études scientifiques, à la fois **imparfaite** et **génératrice de protéines favorisant des phénomènes inflammatoires auto-immuns**.

De plus, aux effets de cette inactivation incomplète, s'ajoutent ceux des **hormones sexuelles féminines** sur les mécanismes **d'élimination des cellules immunitaires dirigées contre les antigènes portés par nos cellules**.

Ainsi se dessine un tableau complexe, **à la fois hormonal et épigénétique**, qui rend le système immunitaire féminin plus vulnérable aux « débordements » caractéristiques des maladies auto-immunes.

Les **maladies auto-immunes (MAI)**, caractérisées par l'agression de certaines cellules de notre corps par le système immunitaire, sont diverses et fréquentes : **au moins 80 affections recensées [1]** et **5 % de la population** des pays industrialisés concernés [2]. Elles représentent la **3^e cause de maladie** après le cancer et les pathologies cardiovasculaires [3].

Les MAI les plus courantes sont [4] :

- les dysthyroïdies (thyroïdite d'Hashimoto et maladie de Basedow) ;
- la maladie coéliqua ;
- la polyarthrite rhumatoïde ;
- le diabète de type 1 ;
- la sclérose en plaques ;
- le lupus érythémateux.

Ces maladies ont **une origine multifactorielle** qui inclut divers éléments [4, 5] :

- **génétiques** : les MAI sont exceptionnellement monogéniques et leur prédisposition repose plutôt sur l'action d'un **ensemble de gènes**. Au sein d'une même famille, différentes MAI peuvent survenir, suggérant l'existence d'une combinaison de mutations partageant des voies pathogéniques communes [6]. À titre d'exemple, 20 des 421 gènes qui interagissent dans la constitution des **complexes majeurs d'histocompatibilité** (CMH, antigène HLA) semblent exercer une influence sur la prédisposition aux MAI ;
- **épigénétiques** : le contrôle de l'expression des gènes, en particulier ceux portés par le

chromosome X, paraît fortement impliqué (*cf.* ci-dessous) ;

- **environnementaux** :

- des infections, par exemple les liens entre l'infection par le virus d'Epstein-Barr et l'apparition d'une sclérose en plaques [7],
- certaines substances, par exemple l'exposition aux **particules de silice** qui augmente le risque de lupus érythémateux, de polyarthrite rhumatoïde et de sclérodermie [5].

Un risque de MAI multiplié par 4 chez les femmes

Les MAI présentent une particularité notable : **entre 70 et 80 % des personnes qui en souffrent sont des femmes.**

Le sex-ratio varie selon la MAI, mais pour la vaste majorité d'entre elles, les femmes sont **surreprésentées** [6] :

- 18 femmes pour 1 homme dans la thyroïdite de Hashimoto ;
- de 9 à 15 femmes pour 1 homme dans le syndrome de Gougerot-Sjögren ;
- 12 femmes pour 1 homme dans la sclérodermie ;
- 9 femmes pour 1 homme dans le lupus érythémateux ;
- 7 femmes pour 1 homme dans la maladie de Basedow ;
- 3 femmes pour 1 homme dans la sclérose en plaques, la maladie coéliqua et la polyarthrite rhumatoïde.

Pour certaines MAI, le sex-ratio est **égal à 1** : psoriasis, diabète de type 1, vitiligo, par exemple.

Enfin, pour de rares MAI, **les hommes sont plus touchés** que les femmes :

- 2 hommes pour 1 femme dans le syndrome de Guillain-Barré et la spondylarthrite ;
- de 2 à 9 hommes pour 1 femme dans le syndrome de Goodpasture (maladie des anticorps antimembrane basale glomérulaire).

Il est à noter aussi que globalement :

- les MAI plus fréquentes **chez les femmes** sont plutôt à **médiation humorale**. Les dommages tissulaires sont provoqués par des anticorps auto-immuns du fait d'une réponse immunitaire orientée vers un phénotype T helper de type 2 (Th2) ;

- les MAI plus fréquentes **chez les hommes** sont plutôt à **médiation cellulaire**. Les dommages sont provoqués par des cellules de l'immunité (réponse de type Th1).

Pourquoi cette surreprésentation des femmes dans les MAI ? La question intrigue depuis des années et a fait l'objet de nombreux travaux. La compréhension de cette particularité pourrait permettre des avancées importantes sur la pathogenèse de ces maladies.

Il est à noter que, outre les femmes (46 XX), il a été montré qu'en cas de chromosome X supplémentaire chez les hommes (**syndrome de Klinefelter** [47 XXY]) ou chez les femmes (**trisomie X** [47, XXX]), il existe également un risque accru de certaines MAI [8].

Aujourd'hui, **plusieurs pistes coexistent** pour tenter d'expliquer cette surreprésentation féminine, sans s'exclure mutuellement. En particulier, sont émises des hypothèses :

- **hormonales** (effets immunomodulateurs des hormones sexuelles) ;
- **relatives aux mécanismes d'élimination des cellules immunitaires dirigées contre les cellules de la personne** (lymphocytes T autoréactifs) ;
- **relatives aux mécanismes d'inactivation d'un des deux chromosomes X**.

Première hypothèse : les effets immunomodulateurs des hormones sexuelles

En raison de la présence de récepteurs hormonaux dans et sur les cellules immunitaires, les hormones sexuelles peuvent influencer différents aspects de l'immunité [5, 9]. On considère que les **œstrogènes** (17- β estradiol, E2) et la **prolactine** sont plutôt **immunostimulants**, alors que la **progestérone** et la **testostérone** sont plutôt **immunosuppressives**. Leurs effets (en particulier ceux d'E2) sont variables selon la dose et le type de récepteurs cellulaires activés, mais, en général :

- les **œstrogènes** à doses élevées augmentent la production d'anticorps par les plasmocytes, réduisent la production de cytokines pro-inflammatoires et inhibent l'action de cellules tueuses (*Natural Killer*, NK), orientant la réponse immunitaire vers un phénotype Th2 et une réponse humorale ;
- la **prolactine** augmente les anticorps, régule le développement des lymphocytes CD4 et stimule la production de cytokines pro-inflammatoires ;
- la **progestérone** stimule le passage d'une réponse immunitaire pro-inflammatoire à une réponse immunitaire anti-inflammatoire, favorise la différenciation des lymphocytes T régulateurs (Treg, immunosuppresseurs) et exerce un effet inhibiteur sur les cellules NK et sur l'immunité innée ;
- la **testostérone** inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires et d'anticorps,

réduit l'activité cytotoxique des cellules NK, et favorise l'expression des cytokines anti-inflammatoires.

Quelles conséquences sur l'immunité féminine en général ?

Les implications concrètes de ces effets hormonaux sur le système immunitaire sont :

- la **résistance plus élevée aux infections virales des femmes** en âge de procréer (sous l'action de E2 qui favorise la production d'anticorps) [10] ;
- la **meilleure réponse à la vaccination des femmes** en âge de procréer (pour la même raison) [10] ;
- la **tolérance immunitaire de la mère vis-à-vis du fœtus**. L'action immunosuppressive de la progestérone contribue à faciliter le passage, au moment de l'implantation de l'embryon, d'une réponse Th1/Th17 pro-inflammatoire (favorisant le rejet), à une réponse Th2/Treg (favorisant la tolérance et inhibant la toxicité des cellules NK) [5] ;
- la **bonne protection des fœtus et des nourrissons contre les infections** par le passage de quantités significatives d'anticorps à travers le placenta et dans le lait maternel (les hormones de la grossesse favorisant la production d'anticorps).

Quelles conséquences relatives aux MAI ?

Dans le contexte des MAI, une des conséquences des effets des hormones sexuelles est leur impact sur l'**intensité des symptômes durant la grossesse** [5] :

- dans les MAI à **médiation humorale** (Th2), comme le lupus érythémateux, les taux élevés d'E2 et de progestérone de la grossesse sont associés à une **augmentation des poussées** (production accrue d'autoanticorps) ;
- inversement, dans les MAI à **médiation cellulaire** (Th1), comme la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques, la grossesse a un **effet protecteur**.

Toujours dans le domaine de la modulation hormonale de l'**intensité des symptômes**, chez les souris mâles souffrant du modèle murin de la polyarthrite rhumatoïde, la **castration** augmente la production d'autoanticorps et aggrave les symptômes [9].

Cependant, si l'influence des hormones sexuelles sur l'intensité des MAI est bien établie, leur rôle dans la **plus forte prévalence féminine** de ces maladies est encore **difficile à mettre en évidence**. Néanmoins, il ressort de différentes études [11] que :

- **chez les souris mâles, la castration semble favoriser l'induction (expérimentale) de**

MAI « féminines » comme le lupus érythémateux ou la thyroïdite auto-immune ;

- **l'administration de testostérone à des souris femelles semble les protéger des MAI [12].**

Une piste a récemment été identifiée qui pourrait expliquer, en partie, les effets des hormones sexuelles, notamment les œstrogènes, sur la prévalence féminine des MAI. Elle concerne les mécanismes d'élimination naturelle des lymphocytes T capables de réagir contre les cellules de notre corps : c'est l'hypothèse liée au modulateur de transcription AIRE.

Deuxième hypothèse : les effets des œstrogènes sur le modulateur de transcription AIRE

Les MAI sont dues à un dysfonctionnement du système immunitaire au niveau de la tolérance thymique. Pour rappel, le thymus est le site d'éducation des lymphocytes T et d'élimination de ceux d'entre eux qui sont naturellement réactifs contre nos antigènes : c'est l'acquisition de la « **tolérance thymique** ».

Cet apprentissage repose sur **des interactions entre les lymphocytes T et les cellules épithéliales thymiques** qui expriment des protéines spécifiques de cellules de notre corps, dont les **TSA** (*Tissue Specific Antigens*). Or, l'expression de ces protéines spécifiques est contrôlée par le modulateur de transcription AIRE (*AutoImmune REgulator*).

Une analyse de la relation entre le sexe, les hormones et AIRE, dans des modèles cellulaires humains et murins, montre **qu'après la puberté, ce modulateur est moins exprimé chez les femelles** que chez les mâles (sous l'action des œstrogènes) [11].

Chez la souris, l'expression de AIRE en fonction du sexe est corrélée à la susceptibilité des lignées murines à développer ou non des MAI :

- chez les souris SJL et C57BL/6 (sensibles au MAI), les mâles expriment significativement plus de AIRE que les femelles. Ils produisent plus de TSA et éliminent davantage de lymphocytes autoréactifs ;
- en revanche, chez les souris C3H (résistantes aux MAI), aucune différence d'expression du modulateur de transcription AIRE liée au sexe n'a été retrouvée.

Dans l'espèce humaine, une étude comparative du transcriptome thymique (l'ensemble des ARN produits dans le thymus) a été réalisée en fonction du sexe. Il en ressort que :

- **les femmes**, comparées aux hommes, **sous-expriment significativement les TSA régulés par AIRE. À partir de la puberté, le processus de tolérance thymique serait moins efficace chez les femmes**, ce qui entraînerait une **augmentation du nombre de**

lymphocytes autoréactifs et, donc, un accroissement de leur susceptibilité aux MAI ;

- **les hommes** maintiennent le niveau d'expression de AIRE et des TSA toute leur vie. Cela contribuerait à préserver la tolérance thymique, limitant ainsi la migration de lymphocytes autoréactifs vers les organes.

Troisième hypothèse : l'inactivation partielle du chromosome X

Dans les cellules féminines, la présence de deux chromosomes X expose potentiellement à un « **surdosage** » des **protéines exprimées par X**. Pour éviter cet excès, **l'un des X est systématiquement inactivé** : dans chaque cellule, le X d'origine maternelle ou paternelle est aléatoirement inactivé pendant la différenciation des tissus embryonnaires [13]. Ce phénomène est appelé « **lyonisation** » du nom de Mary F. Lyon, qui découvrit ce mécanisme.

L'inactivation d'un des deux X est obtenue *via* la production par le X qui va rester actif d'un **ARN non codant, dénommé « Xist »** (pour *X Inactive Specific Transcript*, prononcé « Exist »). **Xist vient recouvrir le chromosome X bientôt inactif**. De son côté, le chromosome X actif se protège de Xist en produisant un **ARN antisens de Xist dénommé « Tsix »** (pour *Transcript Specific Inactive X*).

L'inactivation du X, essentielle pour l'immunité

En termes d'immunité, l'inactivation d'un des deux X est importante, car le chromosome X contient les **gènes de nombreuses protéines impliquées dans la réponse immunitaire**. Par exemple [14] :

- le ligand CD40L ;
- le récepteur de chimiokine CXCR3 ;
- la N-acétylglucosamine transférase liée à l'oxygène ;
- la FOXP3 (*forkhead box P3*, marqueur des lymphocytes Treg) ;
- les récepteurs Toll-like 7 et 8 (TLR7, TLR8 impliqués dans l'immunité innée) ;
- le récepteur IL-2 gamma ;
- la tyrosine-protéine kinase BTK ;
- le récepteur IL-9, etc.

Mais cette inactivation n'est jamais complète. Au moins **23 % des gènes du chromosome X inactivé échapperaient aux effets inhibiteurs de Xist** [2] :

- **de manière systématique pour environ 15 %** des gènes (par exemple, **KDM6a** impliqué dans la réponse immunitaire et pro-inflammatoire) ;
- **occasionnellement pour environ 10 %** des gènes. Parmi ces derniers, des gènes en lien avec l'immunité, par exemple **CXCR3** ou **TLR7** (qui enclenche la réponse immunitaire innée et la production d'interféron-1).

Une surproduction de TLR7 et TLR8

En 2018, une équipe française [15] a montré que, **chez les hommes souffrant de syndrome de Klinefelter (47, XXY ; davantage à risque de MAI) et chez les femmes, le gène codant pour TLR7 échappe à l'inactivation du X dans certains lymphocytes B, monocytes et cellules dendritiques présentatrices d'antigènes.** Pour cette équipe, cette surexpression de TLR7 pourrait significativement contribuer à la plus forte prévalence des MAI chez les femmes, éventuellement associée à la surexpression de TLR8, CXCR3, KDM6a, CD40L, etc.

En 2019, une autre étude [8] s'est intéressée aux **hommes souffrant de polyarthrite rhumatoïde.** Les auteurs ont trouvé, **chez 25 à 30 % de ces patients, une surexpression des gènes codant pour TLR7 et TLR8** (aboutissant à une réponse inflammatoire exacerbée). En essayant de comprendre l'origine de cette surexpression, surprenante chez des hommes, les auteurs ont identifié des **patients « mosaïques »** qui présentaient :

- des **cellules de type Klinefelter (47, XXY) ;**
- voire **des cellules « féminines » (46, XX)** issues de cellules maternelles intégrées *in utero* lors d'un phénomène dit « de **microchimérisme maternel** ».

Chez ces patients mosaïques, **jusqu'à 1,4 % des cellules sanguines présentaient ce type d'anomalies.** Dans ces cellules, une inactivation partielle du deuxième X se traduisait par **une surproduction de TLR7 et TLR8**, ce qui pourrait expliquer leur prédisposition à la polyarthrite rhumatoïde.

Quatrième hypothèse : l'antigénicité du complexe Xist

Une nouvelle hypothèse est récemment venue rejoindre les précédentes. Elle concerne également l'**ARN Xist** (et les 81 protéines qui s'y lient pour former le « **complexe Xist** »), mais indépendamment de son interaction avec le chromosome X.

Des souris mâles transgéniques d'intérêt...

Dans une étude publiée en février 2024 [3], une équipe s'est intéressée au **pouvoir antigénique du complexe Xist** (une trentaine des protéines du complexe ayant été

identifiées comme antigéniques). Pour réaliser cette évaluation, les auteurs ont eu l'idée de **modifier Xist pour lui faire perdre sa capacité à neutraliser l'un des X**. Ce gène modifié a été intégré dans le génome de souris mâles (qui habituellement n'expriment pas Xist, n'ayant pas de X à neutraliser). L'objectif était donc d'évaluer si ce complexe Xist modifié avait un effet sur la prédisposition aux MAI, malgré l'absence d'effets sur le chromosome X.

Lorsque ces souris mâles transgéniques ont été exposées au pristane (une substance qui déclenche un modèle murin de lupus érythémateux) :

- elles ont développé **un lupus dont la sévérité était très significativement plus élevée que celle observée sur des souris mâles non transgéniques** également exposées au pristane ;
- **les lymphocytes B et T de ces souris mâles transgéniques** présentaient **des caractéristiques similaires** à ceux de souris femelles non transgéniques.

... et des autoanticorps chez l'homme

Par ailleurs, les auteurs ont mis en évidence, **chez des personnes souffrant de MAI** (lupus érythémateux, sclérodermie, dermatomyosite), des **autoanticorps réagissant contre le complexe Xist** qui n'ont pas été retrouvés chez des patients contrôles. Il sera intéressant de voir si ces autoanticorps sont identifiés chez des hommes souffrant du syndrome de Klinefelter ou de mosaïcisme.

Conclusion

Dans l'état des connaissances actuelles, il semble que **la plus grande vulnérabilité des femmes vis-à-vis des maladies auto-immunes** est liée à plusieurs facteurs non exclusifs, dont :

- **l'efficacité diminuée du processus de tolérance thymique après la puberté** sous l'effet des œstrogènes ;
- **l'inactivation incomplète du deuxième chromosome X** permettant la surexpression de **protéines immunitaires pro-inflammatoires** ;
- **le pouvoir antigénique du complexe Xist** ;
- **l'action modulatrice pro-inflammatoire des œstrogènes et de la prolactine** (et l'absence de l'action anti-inflammatoire de la testostérone, présente chez les hommes).

L'étude de cette prédisposition féminine révèle **un de ces puzzles complexes dont l'immunologie a le secret**. Mais elle permet une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques des MAI et, donc, de nouvelles pistes de traitement de ces maladies,

chez les femmes comme chez les hommes.

Cet article d'actualité rédigé par un auteur scientifique reflète l'état des connaissances sur le sujet traité à la date de sa publication. Il ne s'agit pas d'une page encyclopédique régulièrement remise à jour. L'évolution ultérieure des connaissances scientifiques peut le rendre en tout ou partie caduc.

Pour en savoir plus

- [1] **Maladies auto-immunes : la rupture de la tolérance du soi.** Dossier Inserm, novembre 2023
- [2] Miquel CH, Faz-Lopez B & Guéry JC. **Influence of X chromosome in sex-biased autoimmune diseases.** J Autoimmun. 2023;137:102992. doi: 10.1016/j.jaut.2023.102992
- [3] Dou DR, Zhao Y, Belk JA *et al.* **Xist ribonucleoproteins promote female sex-biased autoimmunity.** Cell 2024;187(3):733-749. doi: 10.1016/j.cell.2023.12.037
- [4] **Item 192 UE VIII : Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement.** Collège français des enseignants en rhumatologie. 2017-2024
- [5] Ortona E, Pierdominici M, Maselli A *et al.* **Sex-based differences in autoimmune diseases.** Ann Ist Super Sanita. 2016;52(2):205-12. doi: 10.4415/ANN_16_02_12
- [6] Amur S, Parekh A & Mummaneni P. **Sex differences and genomics in autoimmune diseases.** J Autoimmun. 2012;38(2-3):J254-65. doi: 10.1016/j.jaut.2011.12.001
- [7] Bjornevik K, Münz C, Cohen JI & Ascherio A. **Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications.** Nat Rev Neurol, 2023;19:160-171. doi: 10.1038/s41582-023-00775-5
- [8] Martin GV, Kanaan SB, Hemon MF *et al.* **Mosaicism of XX and XXY cells accounts for high copy number of Toll like Receptor 7 and 8 genes in peripheral blood of men with Rheumatoid Arthritis.** Sci Rep 2019;9:12880. doi: 10.1038/s41598-019-49309-4
- [9] Hoffman JP, Liu JA, Seddu K *et al.* **Sex hormone signaling and regulation of immune function.** Immunity. 2023;56(11):2472-2491. doi: 10.1016/j.immuni.2023.10.008
- [10] Fink AL & Klein SL. **The evolution of greater humoral immunity in females than males: implications for vaccine efficacy.** Curr Opin Physiol. 2018;6:16-20. doi: 10.1016/j.cophys.2018.03.010
- [11] Dragin N, Le Panse R & Berrih-Aknin S. **Prédisposition aux pathologies auto-immunes. Les hommes ne manquent pas « d'Aire ».** Med Sci (Paris) 2017;33(2):169-175. doi: 10.1051/medsci/20173302012
- [12] Roubinian JR, Talal N, Greenspan JS *et al.* **Effect of castration and sex hormone treatment on survival, anti-nucleic acid antibodies, and glomerulonephritis in NZB/NZW F1 mice.** J Exp Med. 1978;147(6):1568-83. doi: 10.1084/jem.147.6.1568
- [13] Patrat C, Okamoto I & Heard E. **Initiation de l'inactivation du chromosome X durant le développement embryonnaire précoce chez la souris et l'humain.** Bull. Acad. Natle Méd. 2013;197(3):609-617.

[14] Miquel CH, Youness A & Guéry JC. **Prédominance féminine des maladies auto-immunes : les lymphocytes ont-ils un sexe ?** Revue du Rhumatisme monographies 2021;88(1):3-7. doi: 10.1016/j.monrhu.2020.10.002

[15] Souyris M, Cenac C, Azar P *et al.* **TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells.** Science Immunology 2018;3(19). doi: 10.1126/sciimmunol.aap8855

Sources

VIDAL

Stéphane Korsia-Meffre



Depuis trente ans, Stéphane Korsia-Meffre se consacre à la diffusion de l'information médicale de référence auprès du grand public, des patients et des professionnels de santé. Vétérinaire et neurobiologiste, il a exercé sa mission au sein d'associations de patients (...)