



**L'article à ne pas manquer !
Un microbiote "sexué" dans la régulation
androgénique de l'auto-immunité**

Jean Sibia

Rhumatologie, CHU de Strasbourg

Centre national de référence "Maladies auto-immunes systémiques rares"



Rôle d'un microbiote "sexué" dans la régulation androgénique des mécanismes d'auto-immunité

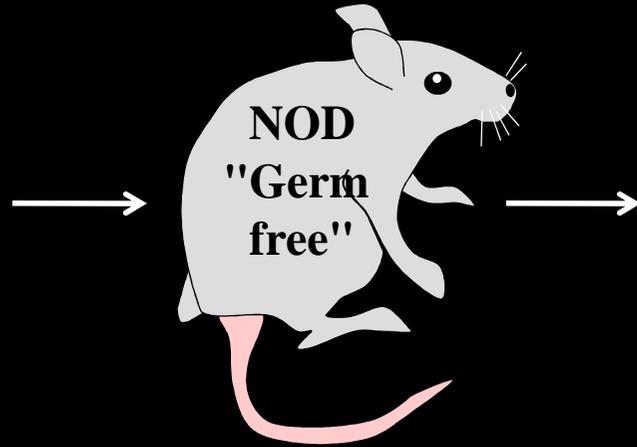


→ **Diabète type 1 (DID)**

- **Effets des hormones sexuelles**
 - Castration = \nearrow DID des mâles
 - Androgènes = \searrow DID des femelles
- **Effet de "l'hygiène"**
 - Bonne hygiène (specific pathogen free) = \searrow DID chez les mâles uniquement
 - Certains Ag bactériens = \searrow DID

Rôle d'un microbiote "sexué" dans la régulation androgénique des mécanismes d'auto-immunité

Manipulation
du microbiote



Incidence comparable du DID
chez les mâles et femelles "GF"

↗ DID
mâle "GF"

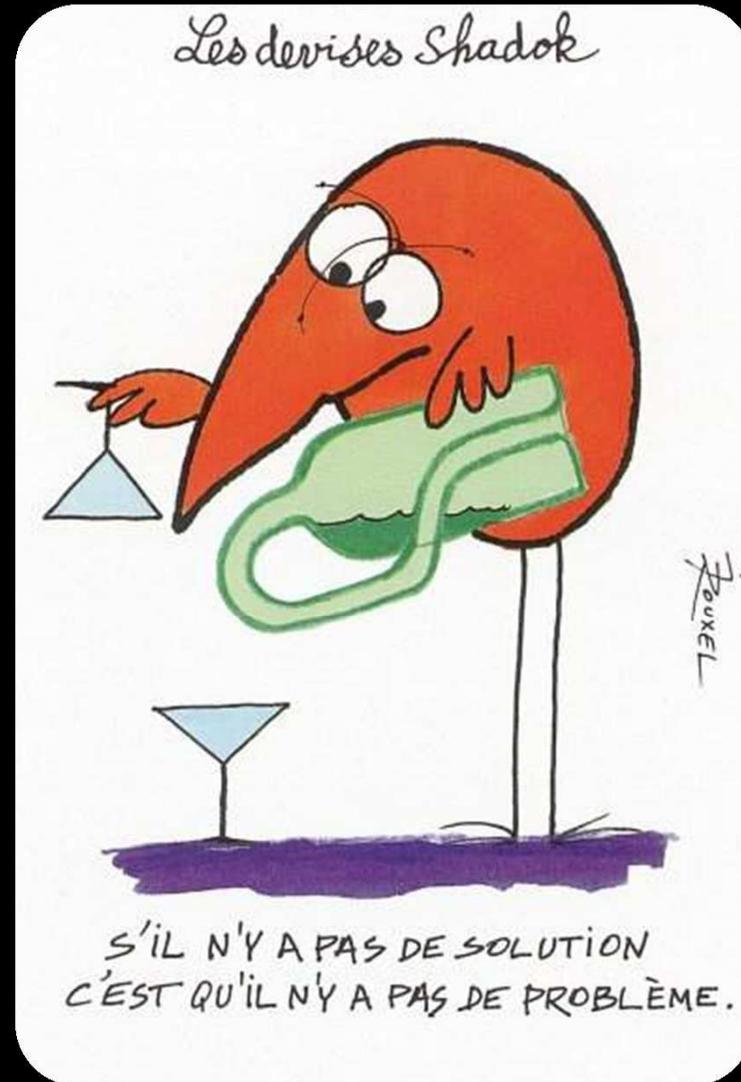


↘ DID
femelle "GF"

- Expérience de colonisation de NOD "germ free" avec une flore "schaedler modifiée" (8 espèces)
→ Restaure la prédominance féminine du DIP ($p=0.0870$)



L'hygiène microbienne... comment ça marche ?



CERTAINS N'ONT PAS DE SOLUTION
C'EST QU'IL N'Y A PAS DE PROBLÈME.



Rôle d'un microbiote "sexué" dans la régulation androgénique des mécanismes d'auto-immunité



- 1) Pas d'effet de l'hygiène microbienne sur les dosages sériques de 17β -estradiol
- 2) Testostéronémie plus élevée chez les femelles GF versus SPF ($p=0.05$) et plus basse chez les mâles GF versus SPF

⇒ Le microbiote régule la production et/ou l'utilisation de la testostérone

↗ DID
mâle "GF"

↘ DID
femelle "GF"

= DID
mâle "SPF"

↘ DID
femelle "SPF"



Rôle d'un microbiote "sexué" dans la régulation androgénique des mécanismes d'auto-immunité



Effet de l'hygiène sur le métabolisme sérique étudié par PCA (principal component analysis) plot → ≥ 180 métabolismes

- ⚠ 2 composés (glycerophospholipid et sphingolipid metabolites) expliquent 55.8% de la différence observée entre les mâles SPF et femelles SPF
- ⚠ Pas de différence métabolique entre les mâles et femelles GF



Mais quel est ce microbiote ?



REFLECTIR
DU CERVEAU CEST DE
LA PLUS GRAVE MALADIE



Rôle d'un microbiote "sexué" dans la régulation androgénique des mécanismes d'auto-immunité

- Etude du microbiote fécal (selon l'âge) de NOD mâles et femelles "SPF" par PCR ARN 16S
 - une différence apparaît vers la puberté et s'amplifie à l'âge adulte
- ⇒ Effet de la maturation sexuelle sur la composition du microbiote fécal



Rôle d'un microbiote "sexué" dans la régulation androgénique des mécanismes d'auto-immunité

- **Etude du transfert d'un microbiote (par gavage) de NOD mâles et femelles adultes à des NOD femelles nouveau-nées (3 semaines) élevées en SPF**

2 observations préalables !

- ⚠ Ce gavage n'induit pas de réponse immunitaire systémique contre les bactéries du microbiote transféré**
- ⚠ Ce gavage n'induit pas de réponse cytotoxique chez la femelle si le greffon vient d'un mâle (susceptible de contenir des cellules mâles)**



Rôle d'un microbiote "sexué" dans la régulation androgénique des mécanismes d'auto-immunité

- 1) L'effet du transfert de microbiote est évalué par une PCR ARN 16S du microbiote de la NOD "receveuse"
→ Le transfert d'un microbiote de NOD mâle ou femelle adulte modifie le microbiote de la NOD "nouveau-née femelle" en SPF, créant un nouveau microbiote**



Rôle d'un microbiote "sexué" dans la régulation androgénique des mécanismes d'auto-immunité

2) L'effet du transfert est évalué par le dosage de la testostérone sérique des NOD femelles "nouveau-nées" élevées en SPF

→ Aux semaines 7 et 14, seul le transfert de microbiote de mâle adulte augmente la testostérone mais à des valeurs moins élevées que chez des NOD mâles "age-matched" élevés en SPF

⚠ Pas de modification de la fertilité

⚠ Disparition de cet effet hormonal après la 14^{ème} semaine



Rôle d'un microbiote "sexué" dans la régulation androgénique des mécanismes d'auto-immunité

- 3) L'effet du transfert est évalué par une analyse métabolique par PCA plot à la semaine 14**
- Seul le transfert de microbiote de mâle adulte réduit les taux de glycérophospholipid et spingolipid long-chain fatty acids, ce qui crée un métabotype particulier des NOD femelles nouveau-nées
 - ⇒ Effet du sexe du microbiote sur le métabolisme
 - ⚠ Le traitement de ces NOD femelles "receveuses" par le flutamide en implant (antagoniste des récepteurs androgènes) annule l'effet du transfert microbiotique sur le métabolisme



Rôle d'un microbiote "sexué" dans la régulation androgénique des mécanismes d'auto-immunité

4) L'effet du transfert est évalué par une analyse immunologique

→ Les NOD femelles "nouveau-nées", élevées en SPF qui ont reçu le microbiote de NOD mâle :

*** développent moins de DID ($p < 10^{-4}$) prouvé histologique**

⚠ Le gavage avec des cellules mâles "stériles" ne protège pas ces NOD femelles

*** ont moins d'auto-Ac anti-insuline**

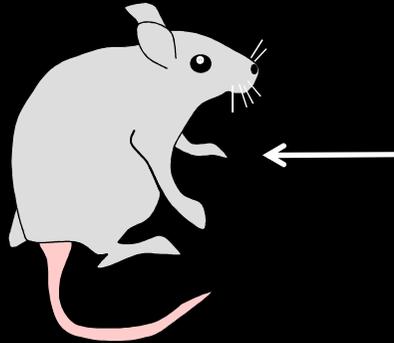
*** ont des LT qui ne transfèrent pas de DID à des NOD/ SCID receveuses alors que les LT de NOD femelles "standards" transfèrent un DID dans 100% des cas**

⚠ Ces bénéfices disparaissent chez les NOD traités par flutamide



Rôle d'un microbiote "sexué" dans la régulation androgénique des mécanismes d'auto-immunité

NOD femelle
nouveau-née élevée
en milieu SPF



Transfert d'un microbiote de NOD
mâle ou femelle (+ contrôles)

- Seul le microbiote d'une NOD mâle est capable de prévenir le DID de la NOD femelle "nouveau-née" "receveuse" élevée en milieu SPF
→ Le microbiote mâle agit via la testostérone pour influencer :
 - le métabolisme de la souris receveuse en créant un métabotype particulier
 - la réponse auto-immune (insulinite, auto-Ac anti-insuline, LT anti-pancréas...)
- ⚠ Ces effets bénéfiques sont annulés par le flutamide (antagoniste des récepteurs androgéniques)**



Rôle d'un microbiote "sexué" dans la régulation androgénique des mécanismes d'auto-immunité

- La modulation "précoce" du microbiote peut prévenir une maladie auto-immune même en cas de forte prédisposition génétique (ex : NOD → DID)
- Cette modulation est régulée par la maturation sexuelle (et la grossesse)
 - Aggravation d'une maladie auto-immune per ou post-grossesse
 - Réduction du sex-ratio après la ménopause (PR, SEP, lupus) en raison de la baisse de la testostérone
 - Pas de prédisposition séxuée (sex biased) pour les maladies auto-immunes pré-pubertaire (DID) dont l'incidence explose chez le jeune enfant (< 5 ans) ... Rôle d'un environnement qui se modifie ?