

Paris, le 8 juillet 2022

Information presse

Mieux comprendre les différences d'immunité entre les femmes et les hommes face à la Covid-19

Comment expliquer la réponse immunitaire plus performante des femmes face à certaines infections virales, et notamment face aux virus à ARN comme le SARS-CoV-2 responsable de la Covid-19 ? Les mécanismes de production par les cellules immunitaires d'une molécule inflammatoire, l'interféron de type α (IFN- α), pourraient répondre en partie à cette question. Des chercheurs de l'Inserm, du CNRS, de l'université Toulouse III - Paul Sabatier et du CHU de Toulouse se sont penchés sur l'origine cellulaire de la production de l'IFN- α et sur les raisons de sa production plus importante chez les femmes que chez les hommes. Leurs résultats publiés dans [eBioMedicine](#) montrent un maintien de cet avantage immunitaire avec l'avancée en âge et définissent deux types précis de cellules immunitaires impliquées : les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les monocytes.

La performance de la réponse immunitaire face à une infection virale diffère selon le sexe biologique : face à des virus comme la grippe, le VIH ou encore le SARS-CoV-2 responsable de la Covid-19, les femmes développent souvent une immunité plus performante que celle des hommes. De récentes recherches suggèrent une implication des hormones (œstrogènes) et chromosomes sexuels dans ces différences

En effet, une grande partie des gènes de l'immunité se situe sur le chromosome sexuel X, présent en deux exemplaires chez les femmes, contre un seul chez les hommes. L'expression des gènes présents sur le second chromosome X est majoritairement réprimée, mais entre 15 et 23 % de ces gènes restent actifs.

C'est notamment le cas du gène codant pour le récepteur cellulaire dit « de type Toll-7 » qui est par conséquent plus fortement exprimé chez les femmes que chez les hommes. Présent dans les cellules immunitaires appelées « cellules dendritiques plasmacytoïdes¹ », ce récepteur leur

¹ Les cellules dendritiques plasmacytoïdes sont des cellules du système immunitaire inné circulant dans le sang, et présentes au niveau des tissus barrières comme les poumons. Elles assurent les premières lignes de défense contre les infections virales en produisant des interférons de type I

permet de reconnaître l'ARN des virus et d'enclencher une réaction immunitaire via la sécrétion de molécules anti-virales et immunorégulatrices : les interférons de type I. La réponse immunitaire liée au récepteur Toll-7 est une ligne de défense primordiale contre les virus à ARN, comme le SARS-CoV-2 ; la production rapide d'interféron de type I dans les voies respiratoires lors de l'infection protège contre les formes sévères de Covid-19.

La capacité des cellules dendritiques plasmacytoïdes des femmes à produire de plus grandes quantités d'interférons de type I est considérée comme une des raisons pour lesquelles elles présentent une meilleure résistance à la Covid-19 que les hommes. Cependant, jusqu'à présent, les chercheurs ne savaient pas si cet « avantage immunitaire » persistait chez les femmes très âgées.

Une équipe de recherche de l'Institut toulousain des maladies infectieuses (Inserm/CNRS/Université Toulouse III - Paul Sabatier) menée par Jean-Charles Guéry, directeur de recherche Inserm, en collaboration avec l'équipe du professeur Antoine Blancher du CHU de Toulouse, a étudié l'effet du sexe et de l'âge sur la production de l'interféron alpha (IFN- α), une sous-catégorie d'interférons de type I, et a cherché à identifier les cellules responsables de cette production.

Dans une cohorte de 310 femmes et hommes de 19 à 97 ans en bonne santé apparente, les chercheurs ont mesuré la production d'IFN- α après stimulation par des substances capables d'activer divers récepteurs de l'immunité innée, comme les récepteurs Toll-7 et STING, exprimés par différentes cellules immunitaires dans le sang.

Ils ont observé que seules les cellules dendritiques plasmacytoïdes produisaient de l'IFN- α après stimulation spécifique du récepteur Toll-7. Sur 7 types de molécules inflammatoires étudiées, l'IFN- α était la seule à montrer une différence de production liée au sexe : lors de la stimulation du récepteur Toll-7, sa production demeurait significativement plus importante chez les femmes. Alors même que le nombre de cellules dendritiques plasmacytoïdes diminue avec l'âge et de façon beaucoup plus marquée chez les femmes, la sécrétion d'IFN- α demeurait très largement supérieure chez les participantes et ce, même chez les plus âgées d'entre elles (plus de 80 ans).

A contrario, la production d'IFN- α liée à la stimulation du récepteur STING n'apparaissait corrélée ni au sexe, ni à l'âge, ni au nombre de cellules dendritiques plasmacytoïdes. L'étude révèle que cette production est corrélée à l'abondance d'autres cellules immunitaires : les monocytes, dont le nombre dans le sang augmente passé 60 ans, en particulier chez les hommes.

Selon Jean-Charles Guéry, « ces résultats montrent pour la première fois que les monocytes sont la source prééminente de production d'IFN- α dans le sang, via l'activation du récepteur STING, suspecté d'être à l'origine de la production délétaire car tardive d'interférons de type I dans

l'infection Covid-19 ». Or, les interférons de type I sont en revanche clairement bénéfiques lorsqu'ils interviennent durant la phase précoce de l'infection, « *comme ceux produits par les cellules dendritiques plasmacytoïdes via l'activation de Toll-7* », précise le chercheur. Ces observations suggèrent que la production d'IFN- α , via la stimulation du récepteur Toll-7, contribuerait y compris chez les femmes âgées à renforcer la résistance contre le SARS-Cov-2 et d'autres infections virales.

« *Cependant, le fait que la différence de production d'IFN- α entre les sexes persiste avec l'âge et demeure plus importante chez les femmes bien au-delà de la ménopause, ne peut pas être expliqué par un effet des hormones sexuelles, et suggère un rôle clé des facteurs génétiques liés au chromosome X* », ajoute Jean-Charles Guéry.

Ces travaux ouvrent ainsi la voie à de nouvelles pistes dans la recherche des gènes de l'immunité présents sur le chromosome X et susceptibles d'être surexprimés chez les femmes.

Sources

Monocytes are the main source of STING-mediated IFN- α production

Nicolas Congy-Jolivet,^{a,1} Claire Cenac,^{b,1} Jérôme Dellacasagrande,^c Bénédicte Puissant-Lubrano,^a Pol André Apoil,^a Kevin Guedj,^a Flora Abbas,^b Sophie Laffont,^b Sandrine Sourdet,^d Sophie Guyonnet,^d Fati Nourhashemi,^{d,e} Jean-Charles Guéry,^{b*} and Antoine Blancher^{a,b*}

a Laboratoire d'Immunologie, CHU de Toulouse, Institut Fédératif de Biologie, Hôpital Purpan, Toulouse, France

b Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires (INFINITY), Inserm UMR1291, CNRS, Université Toulouse III - Paul Sabatier, Toulouse, France

c Blood Assay Solutions, Labège, France

d Gérontopôle de Toulouse, Département de Médecine Interne et Gérontologie Clinique, CHU de Toulouse, Toulouse, France

e Maintain Aging Research team, CERPOP, Inserm, UT3 Paul Sabatier, Toulouse, France

eBioMedicine : <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104047>

Contact chercheur

Jean-Charles Guéry

Directeur de recherche Inserm

Responsable de l'équipe Différences liées au sexe dans l'immunité : mécanismes et physiopathologie

Unité 1291 Inserm/CNRS/université Toulouse III - Paul-Sabatier, Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires (Infinity)

jean-charles.guery@inserm.fr

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)