

## LE DOSSIER

## Estrogènes et auto-immunité

# Impact des estrogènes sur le système immunitaire

**RÉSUMÉ :** Etant donné le rôle crucial des estrogènes dans de nombreux processus physiologiques chez les mammifères, il n'est pas surprenant qu'ils soient également impliqués dans le développement de certaines maladies auto-immunes ou infectieuses. Il existe de nombreuses évidences en faveur de leur rôle dans la régulation de la réponse immunitaire et de l'inflammation. En fonction des pathologies, les estrogènes peuvent exercer des effets bénéfiques (anti-inflammatoires) ou délétères (pro-inflammatoires), en se fixant sur un récepteur intracellulaire, le récepteur aux estrogènes (RE). Il est donc crucial de comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires responsables des effets paradoxaux des estrogènes. Dans cette revue, nous résumerons des travaux récents qui ont contribué à définir les cibles cellulaires exprimant le RE, responsables des effets pro-inflammatoires et anti-inflammatoires de l'estradiol (E<sub>2</sub>).



→ J.C. GUERY

Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan (CPTP), Inserm U1043, CNRS U5282, Université Paul Sabatier, TOULOUSE.

En se fixant à des récepteurs nucléaires, les estrogènes régulent directement ou indirectement l'expression de nombreux gènes, et peuvent également activer de nombreuses voies de signalisation intracellulaire. Il existe deux récepteurs aux estrogènes (RE) : RE $\alpha$  et RE $\beta$ . Les RE sont exprimés par de nombreuses cellules immunitaires, comme les lymphocytes T (LT), les lymphocytes B, les macrophages, les cellules dendritiques (DC), suggérant que les estrogènes pourraient avoir un rôle direct dans l'immunité. Effectivement, il existe des différences liées au sexe dans la réponse immunitaire innée et acquise, dans la susceptibilité aux maladies infectieuses et aux maladies auto-immunes. En ce qui concerne les maladies auto-immunes, bien que les mécanismes impliqués dans leur déclenchement soient multifactoriels et leur étiologie complexe, il est clair qu'il existe une très forte prédisposition liée au sexe pour un certain nombre d'entre elles. Ce fait a été observé il y a déjà plus de 100 ans lors des premières descriptions cliniques de ces maladies [1]. Ainsi, plus de 80 % des patients atteints de syndrome de Sjögren,

de lupus érythémateux disséminé (LED) et de thyroïdite auto-immune sont des femmes [2]. Pour d'autres maladies auto-immunes, comme la myasthénie, la sclérose en plaques (SEP) et la polyarthrite rhumatoïde (PR), la prédisposition liée au sexe féminin est de 60-75 % [2]. Plusieurs hypothèses ont été soulevées pour expliquer les différences liées au sexe dans la réponse immune et à la susceptibilité à de nombreuses pathologies humaines :

- des différences génétiques liés au chromosome X, qui contient de nombreux gènes impliqués dans la réponse immune ;
- des différences dans la production d'hormones sexuelles comme les estrogènes, la progestérone et la testostérone. Cette dernière hypothèse expliquerait pourquoi les différences liées au sexe dans l'auto-immunité apparaissent principalement après la puberté. Dans cette revue, nous nous intéresserons plus particulièrement au rôle des estrogènes sur la régulation de la réponse immune et dans l'auto-immunité.

Les mécanismes par lesquels les estrogènes sont susceptibles de réguler le sys-

## LE DOSSIER

# Estrogènes et auto-immunité

tème immunitaire sont vraisemblablement d'une très grande complexité. Pour ces raisons, nous parlerons dans cette revue principalement des résultats obtenus et validés dans des modèles d'études se basant sur l'utilisation de souris invalidées pour les récepteurs nucléaires aux estrogènes, soit dans l'organisme entier et/ou le compartiment hématopoïétique, soit plus spécifiquement dans certaines populations cellulaires du système immunitaire.

### Effecteurs de la réponse immune et contrôle de l'auto-immunité

Le contrôle de la réponse immune est en effet crucial pour l'organisme, puisqu'une activation excessive peut conduire au développement de maladies auto-immunes ou de réactions allergiques, alors qu'une immunosuppression trop importante favorise les maladies infectieuses et le cancer. Les maladies auto-immunes sont dues à un dysfonctionnement du système immunitaire qui reconnaît de façon inappropriée des constituants du soi, conduisant à des réponses immunitaires humorales et/ou cellulaires pathogéniques. Les LT CD4 (auxiliaires ou Th pour T *helper*) jouent un rôle central dans l'orchestration de la réponse immunitaire normale et dans l'auto-immunité. Ils reconnaissent, via leur récepteur à l'antigène (TCR), les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), associées à un peptide dérivé de l'apprêtement d'une protéine antigénique. Ces complexes sont exprimés à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (CPA), et plus particulièrement par les cellules dendritiques (DC) dites CPA "professionnelles". Ces cellules jouent un rôle de sentinelles dans les tissus grâce à leur capacité à être activées par des signaux de "danger", en particulier des molécules dérivées de différents pathogènes grâce à leurs récepteurs Toll (TLR). Elles établissent le lien entre

l'immunité innée et adaptative, car elles migrent dans les organes lymphoïdes où elles vont activer des lymphocytes T naïfs et initier la réponse immunitaire T et B.

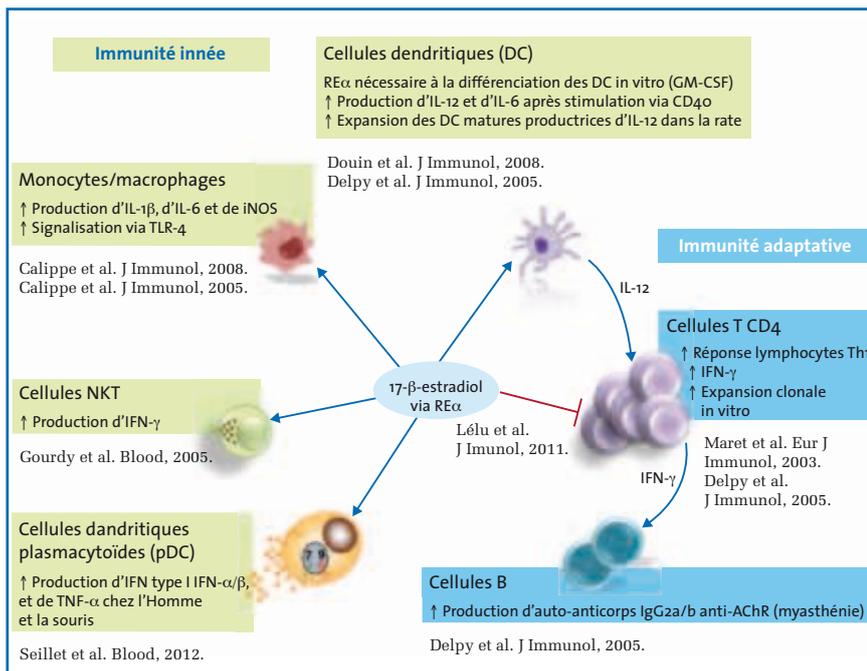
En plus de la reconnaissance du complexe CMH/peptide antigénique par le TCR des LT qui constitue le premier signal activateur, l'interaction LT/DC met en jeu de nombreuses molécules d'adhésion et de costimulation qui constituent le second signal. Il s'agit de molécules qui relient les DC aux LT comme CD80/86 à CD28. Ces signaux de costimulation renforcent le signal 1 et permettent l'activation des LT (CD80/86-CD28), ce qui permet l'expression de CD40L par les LT qui va induire la production de cytokines par les DC en se liant à CD40. Cette dernière interaction est à l'origine du 3<sup>e</sup> signal qui correspond à la production de cytokines par les DC (IL-6, IL-12, IL-23, IL-10). Ces cytokines vont agir directement sur les LT naïfs pour favoriser l'émergence de différentes populations de LT CD4+ effecteurs (Th1, Th2, Th17) ou T régulatrices (Treg) qui produisent des cytokines caractéristiques: IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$  pour Th1, IL-4, -5 et -13 pour Th2, IL-17 et IL-22 pour Th17, IL-10 et TGF- $\beta$  pour Treg.

L'engagement du TCR (signal 1) en l'absence de signal 2 ne permet pas l'activation des LT et induit une anergie caractérisée par une résistance des LT à toute stimulation. Ce mécanisme contribue à empêcher l'activation des lymphocytes T autoréactifs qui sont présents en périphérie. D'autres mécanismes existent pour contrôler l'activation des LT autoréactifs, comme l'ignorance clonale (incapacité des lymphocytes T à reconnaître l'antigène séquestré dans un tissu particulier) ou la présence d'une autre population de cellules T à potentialité régulatrice (Treg) qui produisent des cytokines immunosuppressives comme l'IL-10 et le TGF- $\beta$ . Plusieurs hypothèses pour expliquer l'activation anormale de

ces lymphocytes T autospécifiques ont été avancées, comme l'existence d'un mimétisme moléculaire entre un antigène du soi et un pathogène, la production anormale de cytokines pro-inflammatoires, l'expression de molécules de costimulation ou un défaut de contrôle actif en périphérie lié à l'absence de cellules T régulatrices.

### Le rôle évident des estrogènes dans l'immunité innée

Sur la base d'expériences principalement in vitro, il avait été proposé à la fin des années 1990 que les estrogènes pouvaient exercer des effets biphasiques sur la réponse T [1]. A fortes doses (situation correspondant à la grossesse), ils favoriseraient une immunité Th2 et une réponse anti-inflammatoire alors qu'à des doses faibles, ils faciliteraient la production de cytokines de type Th1 comme l'IFN- $\gamma$  par les LT CD4+. D'autres études, au contraire, suggéraient un rôle exclusivement anti-inflammatoire des estrogènes in vivo [1]. Nous avons donc étudié l'effet de l'administration d'E2 in vivo sur la réponse T CD4+ chez la souris. Ces résultats sont résumés dans la **figure 1**. De manière assez inattendue, nous avons montré que le prétraitement des souris à l'E2 avant immunisation amplifiait de manière considérable la réponse Th1 caractérisée par la production d'IFN- $\gamma$ , mais pas la réponse Th2. Cet effet était observé pour toutes les doses d'E2 testées, y compris de fortes doses, par un mécanisme nécessitant l'expression de RE $\alpha$ , mais pas de RE $\beta$ , au sein des cellules hématopoïétiques [3]. De manière intéressante, l'effet amplificateur de l'E2 sur la production d'IFN- $\gamma$  par les lymphocytes T n'était pas limité aux LT CD4+ conventionnels, mais était également observé au sein des cellules NKT, une population de LT exprimant un TCR invariant appartenant au compartiment de l'immunité innée [4]. Cet effet pro-inflammatoire de l'E2 a été confirmé dans un modèle expérimental



**FIG. 1:** Effets pro-inflammatoires du 17β-estradiol via la signalisation dépendante de REα dans les cellules de l'immunité innée. Les estrogènes à doses physiologiques exercent un effet pro-inflammatoire in vivo [3-5] en agissant en particulier sur les composantes du système immunitaire inné, comme les monocytes [7, 8] et les cellules dendritiques [5, 6]. Cela pourrait contribuer au développement des maladies auto-immunes en favorisant les réponses adaptatives dirigées contre des antigènes du soi. Par exemple, dans le modèle de la myasthénie, l'E2 favorise le développement des cellules dendritiques et la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-12 favorisant ainsi l'augmentation de l'activation des cellules Th1 [5, 6]. Ces cellules Th1 produisent de grande quantité d'IFN-γ agissant de façon paracrine sur les cellules B pour favoriser ainsi la production d'auto-anticorps capables de fixer le complément (pathogéniques dans la myasthénie). Dans le LED, une maladie exacerbée par les estrogènes, l'estradiol agirait sur les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) pour promouvoir leur capacité à produire des IFN de type I [16], ce qui pourrait expliquer pourquoi cette maladie est plus fréquente chez les femmes (voir également fig. 2). Par contre, à des doses plus fortes, l'estradiol exerce un effet anti-inflammatoire et protège de l'EAE (un modèle de SEP) en agissant sur les lymphocytes T (flèche rouge et [12]). Ce mécanisme d'action pourrait rendre compte de l'effet protecteur de la grossesse dans la SEP et la PR.

de myasthénie chez la souris, une maladie spécifique d'organe due à des auto-anticorps dirigés contre le récepteur à l'acétylcholine (RACH) et qui touche préférentiellement les femmes. Nous avons montré que l'E2 dans ce modèle amplifiait non seulement la réponse Th1 anti-RACH, mais également la production d'auto-anticorps anti-RACH pathogéniques responsables de la maladie.

Au cours de ces travaux, nous avons observé que l'augmentation de la réponse Th1 était corrélée à une augmentation de la production d'IL-12 par les DC de la rate des souris traitées à l'E2 [5], suggérant que l'effet pro-inflammatoire des estrogènes sur l'immunité adaptative pouvait

être dû à une action de l'E2 sur des cellules de l'immunité innée comme les DC et/ou les macrophages. Effectivement, nous avons montré que les estrogènes exercent un effet remarquable sur le développement des DC générées in vitro à partir de précurseurs de moelle osseuse cultivés en présence d'une cytokine, le GM-CSF. Les estrogènes via leur récepteur REα favorisent le développement de DC capables d'activer efficacement des LT CD4+ naifs, et potentialisent leur capacité à produire des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 et l'IL-12 après contact avec les lymphocytes T CD4+ [6]. Les DC, qui se différencient en présence de GM-CSF, correspondent aux DC dites inflammatoires, qui se dif-

férencient à partir de monocytes dérivés du sang. De manière intéressante, il a été récemment mis en évidence que l'E2 in vivo augmentait la réponse dépendante de TLR-4 des monocytes et des macrophages, en potentialisant la production de médiateurs de l'inflammation et de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1β et l'IL-6 [7] (fig. 1). A l'aide de souris invalidées pour REα sélectivement dans les cellules myéloïdes, ces mêmes auteurs ont montré qu'il s'agissait d'un effet direct de l'E2 sur les monocytes in vivo [8].

L'ensemble de ces observations suggère que les estrogènes, à dose physiologique, en modulant la différenciation et/ou la fonction des cellules de l'immunité innée, comme les DC et/ou les monocytes, pourraient amplifier plutôt qu'inhiber les réponses inflammatoires adaptatives. Par ce mécanisme, les estrogènes pourraient contribuer à la plus grande susceptibilité des femmes aux maladies auto-immunes en favorisant le développement de réponses immunes dirigées contre les antigènes du soi.

## Rôle des estrogènes dans l'auto-immunité : bénéfique ou délétère ?

En fonction de la maladie, les estrogènes peuvent avoir un effet bénéfique comme c'est le cas dans la SEP ou son modèle expérimental, l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) chez la souris [9] ou, au contraire, délétère comme dans des modèles murins de lupus érythémateux disséminé (LED) [10] ou de myasthénie expérimentale (EAMG) [5].

### 1. Effets bénéfiques des estrogènes dans la SEP

Des phases de rémission de la sclérose en plaques (SEP) sont fréquemment observées chez les patientes au cours de la grossesse, suggérant que les hor-

## LE DOSSIER

# Estrogènes et auto-immunité

mones stéroïdes et plus particulièrement les estrogènes pourraient exercer un effet bénéfique sur la maladie. En effet, l'administration d'E2 inhibe le développement de l'EAE. Ces résultats ont conduit à l'évaluation de l'effet de traitement à base d'estriol chez des patientes atteintes de SEP dans des études cliniques pilotes [11]. Dans le modèle de l'EAE chez la souris, l'administration d'E2 à dose pharmacologique exerce un effet anti-inflammatoire (fig. 1). A l'aide de souris invalidées de manière tissu-spécifique pour RE $\alpha$  dans différentes sous-populations du système immunitaire, nous avons récemment mis en évidence que l'effet protecteur de l'E2 sur le développement de l'EAE chez la souris nécessitait cette fois l'expression de RE $\alpha$  dans les lymphocytes T, mais pas dans les cellules de l'immunité innée comme les DC et les macrophages [12]. Les mécanismes par lesquels l'E2 via les LT exerce un effet immunomodulateur dans l'EAE ne sont pas connus et font l'objet de travaux en cours.

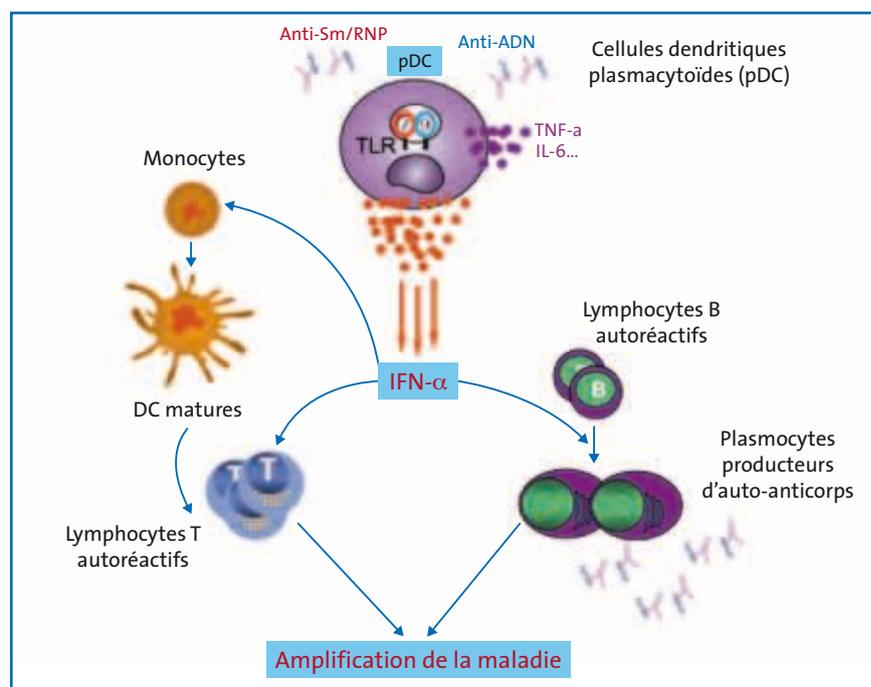
En dehors de la grossesse, nous avons recherché à savoir si les estrogènes à doses physiologiques pouvaient exercer un effet sur le développement de l'EAE. Des travaux antérieurs avaient montré que la castration des souris femelles avait un effet amplificateur sur le développement de la maladie, ce qui pourrait expliquer pourquoi la progression vers des formes plus sévères de SEP est plus lente chez les femmes que chez les hommes. Nous avons confirmé ces résultats et avons montré que les estrogènes endogènes ou l'E2 administré à faible dose exercent un effet protecteur dans l'EAE, par un mécanisme ne nécessitant pas l'expression de RE $\alpha$  dans les cellules hématopoïétiques [9, 13]. Cet effet était associé à une diminution de la capacité des LT pathogènes à migrer vers le système nerveux central (SNC) [13]. Cela nous a conduits à formuler l'hypothèse selon laquelle les estrogènes pourraient être protecteurs dans l'auto-immunité

du SNC par des mécanismes distincts en fonction de la dose et/ou de la cellule cible : à fortes doses (doses pharmacologiques, ou doses mimant une situation de grossesse), les estrogènes agiraient directement sur les LT pour exercer un effet immunorégulateur [12], alors qu'à doses physiologiques, ils limiteraient le trafic des LT pathogènes vers les tissus cibles [13] en régulant l'homéostasie

de l'endothélium, et en particulier son niveau d'inflammation systémique.

## 2. Effet délétère des estrogènes dans le lupus : les cellules dendritiques plasmacytoïdes, une cible des estrogènes dans cette maladie ?

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie qui touche préférentiel-



**Fig. 2 :** Rôle central des IFN- $\alpha/\beta$  produits par les pDC dans le LED. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) sont la principale source d'IFN de type I en réponse à des infections virales via l'engagement des récepteurs Toll (TLR) présents dans les endosomes (TLR-7 et TLR-9). Dans le LED, la production d'IFN- $\alpha$  par les pDC est induite par des complexes immuns ARN/DNA-IgG via TLR-7 et TLR-9 respectivement, et serait à l'origine de la rupture de tolérance [1]. En effet, dans les modèles expérimentaux de syndrome lupique, l'administration d'IFN de type I exacerbe la maladie [2]. L'IFN- $\alpha$  peut agir à plusieurs niveaux. Il favorise la maturation des cDC et la présentation des auto-antigènes aux lymphocytes T CD4+ et CD8+. Les cDC activées et les lymphocytes T CD4+ autoréactifs vont promouvoir l'activation des lymphocytes B autoréactifs et la sécrétion d'anticorps reconnaissant l'ADN nucléaire, l'ARN, les nucléosomes et la protéine Sm. La production d'auto-anticorps aboutit à la formation de complexes immuns (IC) circulants responsables des manifestations immunopathologiques [1, 3]. L'IFN- $\alpha$  en conjonction avec l'IL-6 peut également agir directement sur les lymphocytes B activés et promouvoir leur différenciation en plasmocytes [1]. L'ensemble de ces données suggère un rôle clé de l'IFN- $\alpha$  dans l'expression des signes cliniques de la maladie lupique. Effectivement, des souris déficientes pour la chaîne  $\alpha$  du récepteur aux IFN de type I développent une maladie moins sévère [4, 5].

1. BANCHEREAU J, PASCUAL V. Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity*, 2006 ; 25 : 383.
2. MATHIAN A, WEINBERG A, GALLEGOS M *et al*. IFN-alpha induces early lethal lupus in preautoimmune (New Zealand Black x New Zealand White) F1 but not in BALB/c mice. *J Immunol*, 2005 ; 174 : 2499.
3. MARSHAK-ROTHSTEIN A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*, 2006 ; 6 : 823.
4. BRAUN D, GERALDES P, DEMENGIOT J. Type I Interferon controls the onset and severity of autoimmune manifestations in lpr mice. *J Autoimmun*, 2003 ; 20 : 15.
5. SANTIAGO-RABER ML, BACCALA R, HARALDSSON KM *et al*. Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice. *J Exp Med*, 2003 ; 197 : 777.

lement les femmes [2], suggérant un effet délétère des estrogènes. Effectivement, dans des modèles expérimentaux de syndrome lupique, il a été montré que les estrogènes endogènes et exogènes exacerbent le développement de la maladie [14], alors que l'inactivation de RE $\alpha$  chez les souris (NZB x NZW)F1 atténue son développement [10]. Dans le LED, la production soutenue d'IFN de type I par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) serait à l'origine d'une boucle d'auto-amplification de la réponse auto-immune responsable de la maladie (**fig. 2**). Ces observations nous ont récemment conduits à évaluer l'effet des estrogènes sur la réponse des pDC, en particulier sur leur capacité à produire des IFN de type I après stimulation de leur récepteur TLR-7 et TLR-9.

Des études récentes avaient en effet mis en évidence une différence liée au sexe dans la réponse des pDC humaines, les pDC issues de femmes produisant plus d'IFN- $\alpha/\beta$  que celles provenant d'hommes [15, 16]. Nous avons confirmé ces résultats et avons montré que la réponse des pDC de femmes est fortement réduite après la ménopause, suggérant un rôle des estrogènes. Pour tester cette hypothèse, nous avons mis en place un protocole de recherche clinique, chez des femmes ménopausées, qui visait à étudier l'effet de l'administration d'E2 sur la production d'IFN- $\alpha$  par les pDC circulantes après stimulation avec des ligands spécifiques de TLR-9 ou TLR-7. Cette étude clinique pilote nous a permis de mettre en évidence que l'administration d'E2 chez des femmes ménopausées augmentait de manière très significative la production d'IFN- $\alpha$  par les pDC stimulées via TLR-9, non seulement avec des ligands synthétiques, mais aussi par des sérums de patients lupiques conte-

nant des auto-anticorps anti-ADN. De la même manière, la fréquence des pDC produisant de l'IFN- $\alpha$ , mais aussi du TNF- $\alpha$  en réponse à un ligand de TLR-7 était augmentée après traitement à l'E2. Enfin, dans des modèles expérimentaux chez la souris, nous avons démontré que l'E2 agissait directement sur les pDC in vivo pour moduler leur fonction effectrice innée via l'activation de RE $\alpha$  [17].

En conclusion, ces travaux qui mettent en évidence un rôle majeur des estrogènes dans la régulation de la fonction des pDC chez l'Homme et la souris renforcent la notion selon laquelle les estrogènes agissent comme régulateurs clés de l'immunité innée in vivo. Ces observations pourraient en particulier expliquer pourquoi certaines maladies auto-immunes comme le LED sont plus fréquemment observées chez les femmes.

### Bibliographie

1. WHITACRE CC, REINGOLD SC, O'LOONEY PA. A gender gap in autoimmunity. *Science*, 1999; 283 : 1277-1278.
2. WHITACRE CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol*, 2001; 2 : 777-780.
3. MARET A, COUDERT JD, GARIDOU L *et al*. Estradiol enhances primary antigen-specific CD4 T cell responses and Th1 development in vivo. Essential role of estrogen receptor expression in hematopoietic cells. *Eur J Immunol*, 2003; 33 : 512-521.
4. GOURDY P, ARAUJO LM, ZHU R *et al*. Relevance of sexual dimorphism to regulatory T cells: estradiol promotes IFN- $\gamma$  production by invariant natural killer T cells. *Blood*, 2005; 105 : 2415-2420.
5. DELPY L, DOUIN-ECHINARD V, GARIDOU L *et al*. Estrogen enhances susceptibility to experimental autoimmune myasthenia gravis by promoting type 1-polarized immune responses. *J Immunol*, 2005; 175 : 5050-5057.
6. DOUIN-ECHINARD V, LAFFONT S, SEILLET C *et al*. Estrogen Receptor (alpha), but Not (beta), Is Required for Optimal Dendritic Cell Differentiation and CD40-Induced Cytokine Production. *J Immunol*, 2008; 180 : 3661-3669.
7. CALIPPE B, DOUIN-ECHINARD V, LAFFARGUE M *et al*. Chronic estradiol administration in vivo promotes the proinflammatory response of macrophages to TLR4 activation: involvement of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J Immunol*, 2008; 180 : 7980-7988.
8. CALIPPE B, DOUIN-ECHINARD V, DELPY L *et al*. 17Beta-estradiol promotes TLR4-triggered proinflammatory mediator production through direct estrogen receptor alpha signaling in macrophages in vivo. *J Immunol*, 2010; 185 : 1169-1176.
9. GARIDOU L, LAFFONT S, DOUIN-ECHINARD V *et al*. Estrogen receptor alpha signaling in inflammatory leukocytes is dispensable for 17beta-estradiol-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2004; 173 : 2435-2442.
10. BYNOTE KK, HACKENBERG JM, KORACH KS *et al*. Estrogen receptor-alpha deficiency attenuates autoimmune disease in (NZB x NZW) F1 mice. *Genes Immun*, 2008; 9 : 137-152.
11. SCOTTE NL, LIVA SM, KLUTCH R *et al*. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estradiol. *Ann Neurol*, 2002; 52 : 421-428.
12. LELU K, LAFFONT S, DELPY L *et al*. Estrogen receptor alpha signaling in T lymphocytes is required for estradiol-mediated inhibition of Th1 and Th17 cell differentiation and protection against experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2011; 187 : 2386-2393.
13. LELU K, DELPY L, ROBERT V *et al*. Endogenous estrogens, through estrogen receptor  $\alpha$ , constrain autoimmune inflammation in female mice by limiting CD4+ T-cell homing into the CNS. *Eur J Immunol*, 2010; 40 : 3489-3498.
14. 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 : 1568-1583.
15. BERGHOFER B, FROMMER T, HALEY G *et al*. TLR7 ligands induce higher IFN- $\alpha$  production in females. *J Immunol*, 2006; 177 : 2088-2096.
16. MEIER A, CHANG JJ, CHAN ES *et al*. Sex differences in the Toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nat Med*, 2009; 15 : 955-959.
17. SEILLET C, LAFFONT S, TREMOLLIÈRES F *et al*. The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor alpha-signaling. *Blood*, 2012; 119 : 454-464.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.