

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 08 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Département : Biologie .

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques.

Spécialité : Immunologie Appliquée.

Thème : Hormones sexuelles et maladies auto-immunes.

Présenté par :

- Zenkoufi Sawsen
- Bourak Meryem
- Selmadji Zineddine

Devant la commission composée de :

| | | | |
|-----------|-------------------------|---------|-----------------------|
| Président | Dr.Younsi Mourad | (M.C.B) | Université de Guelma. |
| Examineur | Dr.Oumeddour Abdelkader | (MCA) | Université de Guelma. |
| Encadreur | Dr.Bouden Ismail | (M.C.B) | Université de Guelma. |

Juin 2024

اللَّهُمَّ صَلِّ وَسَلِّمْ وَبَارِكْ عَلَى سَيِّدِنَا مُحَمَّدٍ

Remerciements

Tout d'abord nous remercions le Dieu, notre créateur de nous avoir donné le courage et la volonté de terminer ce travail.

Nous tenons par la présente à exprimer nos plus sincères remerciements pour votre soutien et votre guidance tout au long de notre parcours de recherche et d'écriture de ce mémoire de Master. Votre expertise, votre patience et votre disponibilité ont grandement contribué à la réalisation de ce travail.

*Nous souhaitons également exprimer notre gratitude envers le président **Docteur Younsi Mourad**, maitre de conférence à l'université 8 mai 1945 de Guelma , Qui nous a fait l'honneur de présider le jury. L'examinateur **Docteur Oumedddour Abdelkader** , maitre de conférence à l'université 8 mai 1945 de Guelma , Nous vous sommes très reconnaissantes d'avoir accepté d'examiner ce travail. ainsi qu'à notre encadreur de mémoire **Docteur Bouden Ismaïl** , maitre de conférence à l'université 8 mai 1945 de Guelma qui a accepté de superviser ce mémoire et nous a offert des conseils précieux, votre expertise, votre enthousiasme et votre engagement envers notre réussite ont été une source d'inspiration tout au long de ce processus.*

Nous tenons à remercier sincèrement tous les membres de mon comité de mémoire pour leur précieuse contribution et leurs suggestions constructives. Votre examen attentif et vos commentaires éclairés ont grandement amélioré la qualité de ce mémoire.

Nous tenons également à exprimer notre reconnaissance envers mes collègues et mes amis qui ont soutenu et encouragé nos efforts tout au long de cette aventure académique. Votre soutien moral et vos discussions enrichissantes ont été d'une valeur inestimable pour nous.



Dédicace

Je tiens tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant et miséricordieux.

Je dédie particulièrement ce mémoire à la mémoire de mes parents et mon cher frère qu'Allah vous bénisse, vous resterez à tout jamais dans mon cœur.

A mes sœurs pour leur présence et leurs encouragements tout au long de cette longue et intense aventure.

A mes amies d'études qui m'ont enrichi tout au long de mon cursus universitaire

A mes meilleures amies Safia et Khouloud, depuis le collège votre soutien est formidable.

Et particulièrement à Meryem et Zineddine qui sont devenues bien plus que des camarades mais de vrais amis.

Merci du fond du cœur pour tout.

-Sawsen -



Dédicace

*Je tiens tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant et
miséricordieux.*

*Je dédie particulièrement ce mémoire à la mémoire de mes parents et
surtout ma mère mes chers frères qu'Allah vous bénisse, vous resterez
à tout jamais dans mon cœur.*

*A ma grand-mère **rahimaha** Allah pour sa présence et son
encouragement au long de cette longue et intense aventure.*

*A mes amies d'études qui m'ont enrichi tout au long de mon cursus
universitaire*

*A mes meilleures amies Oussama, et Seif, et Islam qui me soutiennent
depuis toujours.*

*Et particulièrement à **Meryem** et **Sawsen** qui sont devenues bien plus
que des camarades mais de vraies amies.*

Merci du fond du cœur pour tout.

Zineddine -



Dédicace

Je tiens tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant et miséricordieux.

Je dédie ce modeste travail à :

Ma Maman chérie,

Être dans ma vie est la plus grande bénédiction, et votre amour est la force de Vos prières sont le secret derrière chaque étape réussie qu'ils ont faite. Vous êtes toujours le pouls de la vie, et chaque jour je vis, je suis reconnaissant à Dieu que vous êtes ma mère. Je vous aime plus que les mots ne peuvent décrire, Sauve-toi Dieu et garde toi ...

Mon cher Père a pitié de Dieu,

Qui m'a appris la force et la patience, qui m'a toujours soutenu dans mes succès et qui reste dans mon cœur et mon âme malgré son absence. Je vous présente cette note avec amour, en espérant que Dieu l'acceptera. Vous êtes ma source d'inspiration et de courage, et je me souviendrai toujours de vos conseils. ...

A mes chers frères et sœurs,

Je n'aurais pas gagné mon argent aujourd'hui sans votre soutien constant et votre motivation pour moi. Chaque moment d'étude était accompagnée de vos encouragements. Vous êtes un élément important de ma réussite et un exemple de famille aimante.

À mes meilleurs professeurs,

À ceux qui ont transmis le message de la vie sainte et ouvert la voie à la science, Dieu vous a donné la bénédiction de la santé, du bien-être et du succès continu dans votre vie scientifique et éducative.....

*A mes meilleures amies, **Nariman, Chourouk, Ibtissem, Amina**
qui me soutiennent depuis toujours*

Finalement,

*Cet accomplissement n'est pas pour moi seul, mais le résultat d'un effort commun et d'une coopération fructueuse entre nous. J'apprécie beaucoup votre amitié et je vous chéris chers amis. **Sawsen et Zineddine** Avec un amour et une appréciation sincères....*

Meryem

Sommaire

| | |
|---|----|
| Remerciements | |
| Dédicace | |
| Liste des figures | |
| Liste des abréviations | |
| Introduction | 1 |
| Chapitre 1 : Hormones sexuelles et Immunité | |
| 1. Historique sur les hormones sexuelles | 3 |
| 1. Définition | 3 |
| 1.1. Testostérone | 5 |
| 1.2. Estradiol | 6 |
| 1.3. Progestérone | 7 |
| 2. Hormones sexuelles et immunité | 7 |
| 2.1. Effet des hormones sexuelles sur le système immunitaire | 8 |
| 2.1.1. Lymphocytes T | 9 |
| 2.1.2. Lymphocytes B | 10 |
| 2.1.3. Monocytes | 10 |
| 2.1.4. Granulocytes | 10 |
| 2.1.5. Cellules NK | 11 |
| 2.1.6. Cytokines | 11 |
| 2.1.7. Anticorps | 13 |
| 2.1.8. Facteurs anti-apoptotiques | 13 |
| 2.2. Immunophysiologie de la progestérone et de la reproduction | 13 |
| Chapitre 2 : Maladies auto-immunes | |
| 1. Définition | 17 |
| 2. Facteurs contribuant au développement de la maladie auto-immune | 17 |
| 2.1. Age et Sexe | 17 |
| 2.2. Facteurs génétiques | 18 |
| 2.3. Facteurs environnementaux | 18 |
| Chapitre 03 : Maladies Auto-immunes Et hormones sexuelles | |
| 1. Importance d'étude la relation entre hormones sexuelles et maladies auto-immunes | 21 |
| 1.1. Sex-ratios dans l'auto-immunité | 21 |
| 1.2. Hormones sexuelles et leurs réponses avec les récepteurs | 21 |
| 1.3. La génétique des chromosomes sexuels | 23 |

| | |
|--|----|
| 2. Interactions entre hormones sexuelles et maladies auto-immunes..... | 24 |
| 2.1. Influence des hormones sexuelles sur la prévalence et la sévérité des maladies auto-immunes | 25 |
| 2.2. Effet des hormones sexuelles sur les maladies auto-immunes..... | 27 |
| 2.2.1. Lupus érythémateux disséminé | 28 |
| 2.2.2. Sclérose en plaques | 30 |
| 2.2.3. Polyarthrite rhumatoïde..... | 33 |
| 3. Effets des thérapies hormonales | 35 |
| Conclusion..... | 37 |
| Référence Bibliographique..... | 39 |
| Résumé | 56 |
| Abstract | |
| ملخص | |

Liste des figures

Figure 1: Schéma représentant les glandes endocrines 4

Figure 2 : Biosynthèse de la testostérone à partir du cholestérol 5

Figure 3: Biosynthèse de la progestérone 7

Figure 4: Effets des œstrogènes sur le système immunitaire 9

Figure 5 : Symptômes et maladies causés par le Lupus érythémateux disséminé.....28

Figure 6: Les symptômes de la sclérose en plaques.....31

Figure 7: Principales articulations touchées par la polyarthrite rhumatoïdes.....33

List des tableaux

Tableau 1: Tissus exprimant les différents sous-types de récepteurs à estrogène 6

Tableau 2: Classification et liste des maladies auto-immunes..... 19

Tableau 3: Mécanismes intervenant dans l'influence de la prédominance féminine dans les maladies auto-immunes..... 26

Liste des abréviations

AC anti-MBG : la maladie des Anticorps anti-Membrane Basale glomérulaire.

ADN : Acide Désoxyribose Nucléique.

ARNm: Acide Ribonucléique messenger.

Ag: Antigène.

ANA: Antinuclear Antibody.

Bcl-2: B-cell lymphoma 2.

CD: Cluster of Differentiation.

CD4: Complementarity-Determining type 4.

CD44: Cluster of Differentiation 44.

CD8: Complementarity-Determining type 8.

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

CYP1A1: Cytochrome P450 family 1subfamily A member 1.

CYP1B1: Cytochrome P450 family 1subfamily B member 1.

DDX3X: DEAD-box helicase 3 X-linked.

DHEA: Déhydroépiandrostérone.

DHT: Dihydrotestostérone.

DRB11501: Human Leucocyte Antigen gene HLA-DRB1.

HLA-DRB1: Human Leukocyte Antigen gene HLA-DR Beta 1.

E2 : Œstradiol.

E3 : Œstriol.

EAE : Expérimental Auto-immune Encéphalomyélites.

ER : Récepteur aux Estrogènes.

ESR1 : Œstrogène Receptor 1.

ER α 4 : Récepteur aux Estrogènes Alpha4.

ESR2 : Œstrogen Receptor 2.

Fas : Facteur d'apoptose Stimulant.

FasL : Facteur d'apoptose stimulant ligand.

FC : Fragment Constant.

Fox p3: for khead box **p3**.

GATA3 : **GATA** binding protein 3.

HHS : **Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien**.

HLA : **Human Leucocyte Antigen**.

HS : **Hormones Sexuelles**.

IFN : **Interférons**.

IFNs- α / β : **Interférons Alpha / Bêta**.

IFN- γ : **Interferon gamma**.

IGF1: **Insulin-like Growth Factor 1**.

IgG : **Immunoglobuline de type G**.

IgG1 **Immunoglobuline G1**.

IgG2b : **Immunoglobuline G2b**.

IgM : **Immunoglobuline de type M**.

IL : **Interleukine**.

IL-1 : **Interleukine-1**.

IL-2 : **Interleukine-2**.

IL-4 : **Interleukine-4**.

IL-5 : **Interleukine-5**.

IL-6 : **Interleukine-6**.

IL-10 : **Interleukine-10**.

IL-12 : **Interleukine-12**.

IL-18 : **Interleukine-18**.

IL-1 β : **Interleukine-1 β** .

IRM : **Imagerie par Résonance Magnétique**.

IVIG: **Intravenous Immunoglobulin**.

LB: **Lymphocyte B**.

LDL: **Low-Density Lipoprotein**.

LED : **Lupus Erythémateux Disséminé**.

LES : Lupus Erythémateux Systémique.
LIF : Facteur Inhibiteur de la Leucémie.
LS : Lupus Systémique.
LT : Lymphocyte T.
MAI : Maladie Auto-Immune.
MMP-9: Metalloproteinase Matricielle 9.
NF-κB: Nuclear Factor-Kappa B.
NK: lymphocytes Natural killer
NO: Oxyde Nitrique.
PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell.
PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1.
PR : Polyarthrite Rhumatoïde.
RE α : Récepteur à Estrogène Alpha.
RE β : Récepteur à Estrogène Bêta.
RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.
SEP : Sclérose En Plaques.
SEP PP : Sclérose En Plaques Primaire Progressive.
SEP RR : Sclérose En Plaques Récurrente Régressive.
SEP SP : Sclérose En Plaques Secondaire Progressive.
SNC : Système Nerveux Central.
SNIP : Système Nerveux Immunitaire Périphérique.
SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis.
TCR: T Cell Receptor.
TGF-b: Tumor Growth Factor-b.
TH1: lymphocytes T Helper 1.
Th17: lymphocytes T helper 17.
Th2: lymphocytes T helper 2.
TLR7: Toll Like Receptor7.
TLR8: Toll Like Receptor 8.

TNF- α : **Tumor Necrosis Factor Alpha.**

TNF- $\alpha\beta$: **Tumor Necrosis Factor- $\alpha\beta$.**

XCI : **X Chromosome Inactivation.**

Introduction

Introduction

Les hormones sexuelles jouent un rôle important dans le système immunitaire et peuvent influencer la survenue de maladies auto-immunes. Les maladies auto-immunes sont des affections caractérisées par une réaction anormale du système immunitaire contre des cellules ou des tissus de l'organisme. Les hormones sexuelles, notamment les œstrogènes et la progestérone, modulent l'activité du système immunitaire et peuvent augmenter ou diminuer le risque de développer certaines maladies auto-immunes (**Ysrraelit et al., 2016 ; Raghupathy, 1998**).

Les femmes sont plus fréquemment touchées par les maladies auto-immunes que les hommes, ce qui suggère que les hormones sexuelles féminines peuvent jouer un rôle dans la survenue de ces affections. Les œstrogènes, en particulier, semblent augmenter le risque de développer certaines maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux systémique, en ciblant des mécanismes immunologiques spécifiques. En revanche, la progestérone peut réduire le risque de lupus systémique en contrecarrant les effets des œstrogènes (**Cutolo et al., 2004**).

Les hormones sexuelles peuvent influencer le système immunitaire de plusieurs manières. Elles peuvent moduler l'expression de gènes impliqués dans la réponse immunitaire, réguler la différenciation des lymphocytes T et B, et influencer la production d'interférons et d'autres cytokines. Les hormones sexuelles peuvent également affecter la tolérance centrale et périphérique du système immunitaire, ce qui peut contribuer à la survenue de maladies auto-immunes (**Kavanaugh et al., 2000**).

L'objectif de notre étude consiste à évaluer l'impact des hormones sexuelles sur le système immunitaire, et la différence de l'incidence et la progression de maladies immunitaires telles que les maladies inflammatoires et les maladies auto-immunes.

Ce travail est structuré en trois chapitres principaux :

Dans le premier chapitre, nous rappellerons une brève mise en contexte sur les hormones sexuelles, leurs origines, leurs types et leur variation pathologique. Le deuxième chapitre est consacré aux généralités sur les Maladies auto-immune. Le troisième chapitre décrit l'impact des hormones sexuelles sur les Maladies auto-immune.

***Chapitre 1 : Hormones
sexuelles et Immunité***

1. Historique sur les hormones sexuelles

Les stéroïdes sexuels ont été introduits dans les années 1940 pour traiter la ménopause et dans les années 1960 pour la contraception hormonale. Le terme "hormone", tiré du grec signifiant "exciter", a été créé par le physiologiste **Ernest Henry Starling** lors d'une conférence en 1905 (**Hsueh et al., 2005**).

L'identification et le développement des traitements hormonaux ont connu de multiples erreurs et avatars. Cependant, c'est grâce à des découvertes importantes, telles que l'isolement de l'œstradiol et de la progestérone, que le traitement hormonal de la ménopause a vu le jour. L'industrie pharmaceutique a joué un rôle clé dans la mise à disposition de traitements efficaces, tels que le Premarin, extrait d'urines de juments gravides. Le rôle de la progestérone dans la protection de l'utérus a été reconnu plus tard, dans les années 1970 (**Ziel et Finkle, 1975 ; Greenblatt et al., 1982**).

Seules les modalités d'administration ont changé pour utiliser les hormones naturelles par voie transdermique chez les femmes sans facteurs de risque cardiovasculaire ou de cancer du sein. L'histoire des stéroïdes contraceptifs est complexe et a nécessité des travaux chimiques sophistiqués pour découvrir les mécanismes de la reproduction. **Gregory Goodwin Pincus** a joué un rôle majeur dans ces recherches, notamment en découvrant la fécondation in vitro chez la lapine. Grâce à des collaborations et des financements, des hormones de synthèse ont été développées, notamment à partir de la diosgénine présente dans l'igname mexicaine. La première pilule contraceptive a été approuvée en 1960, mais des ajustements ont dû être faits pour réduire les effets indésirables. Depuis, les méthodes contraceptives ont évolué pour être plus sûres et efficaces, avec l'apparition de contraceptions d'urgence et de contraceptions progestatives pures. Malgré ces avancées, des recherches continuent pour améliorer les contraceptifs et réduire le nombre de grossesses non désirées.

1. Définition

Les hormones sexuelles (HS) sont des substances chimiques produites par les glandes sexuelles ou d'autres organes (**Figure.1**). Elles sont libérées dans le sang et se fixent à des récepteurs spécifiques sur des cellules cibles. Elles jouent un rôle essentiel dans la reproduction humaine, en contrôlant le développement sexuel et le cycle menstruel. (**Garrett et Grisham, 2000**).

Le schéma ci-dessous localise les glandes responsables de la production hormonale, à différents niveaux dans notre organisme

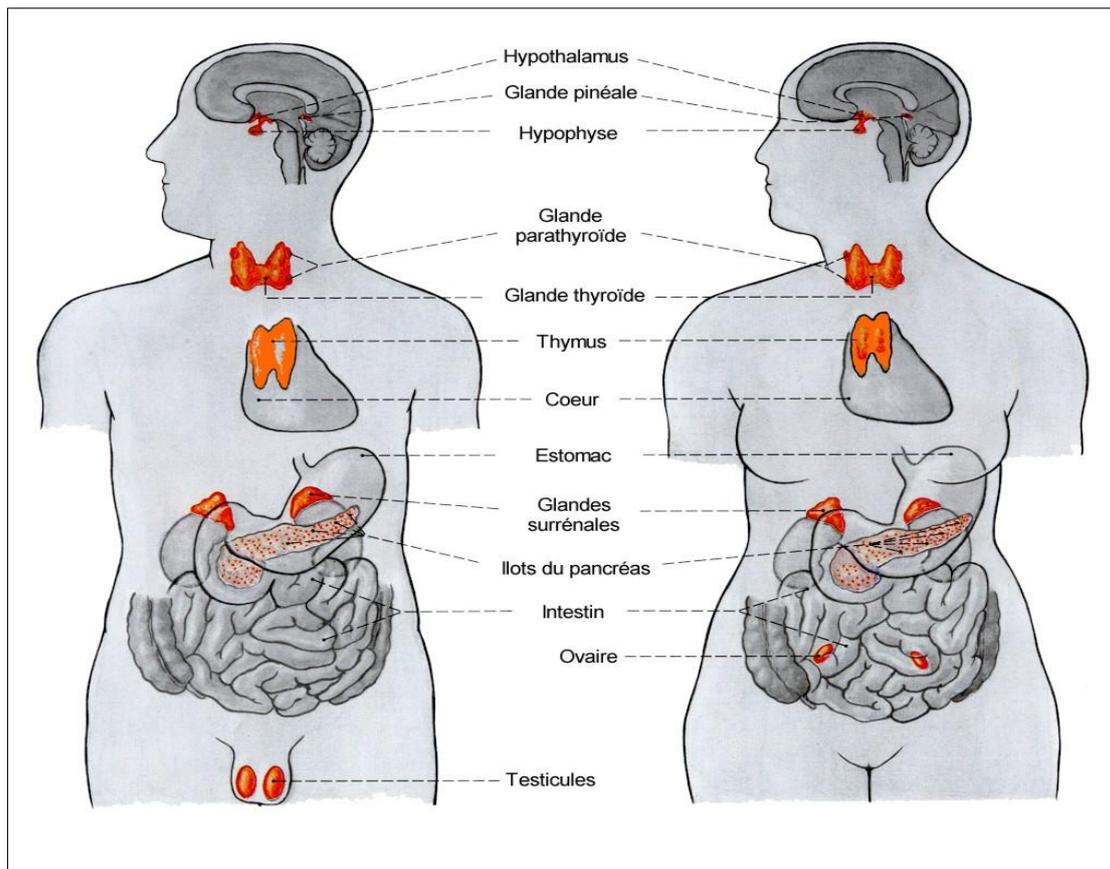


Figure 1: Schéma représentant les glandes endocrines [1]

Les principales hormones sexuelles retrouvées chez l'être humain sont l'œstrogène, la progestérone et la testostérone. Leurs fluctuations sont notables au cours de trois différentes phases, soit chronologiquement, les phases folliculaire, ovulatoire et lutéale (**Marieb, 2005**).

Les hormones sexuelles dites femelles, c'est-à-dire l'œstrogène et la progestérone, varient tout au cours du cycle. Bien que l'œstrogène et la progestérone soient présents chez les deux sexes, les quantités retrouvées chez la femme sont beaucoup plus importantes. Ces deux hormones sont produites, en tout premier lieu, par les ovaires. Elles sont également produites en petites quantités par d'autres tissus tels la surrénale et le tissu adipeux (**Marieb, 2005**).

Principalement connu pour son action sur les organes génitaux et pour le contrôle de la reproduction, l'œstrogène et ses récepteurs sont exprimés dans l'ensemble d'organisme humain et affecte pratiquement tous les tissus, organes et cellules, incluant le cerveau. Il est donc possible de concevoir que les œstrogènes puissent affecter les fonctions cognitives, telle la mémoire (**Lemieux, 2005**).

1.1. Testostérone

La testostérone est la principale hormone sexuelle chez les hommes ; elle appartient à la famille des androgènes appelés aussi hormones stéroïdiennes anabolisantes. Elle est synthétisée à partir du cholestérol (**Figure. 2**) extrait des lipoprotéines plasmatiques, notamment de la Lipoprotéine de basse densité (LDL), mais également à partir de celui des membranes cellulaires.

La testostérone est produite et sécrétée majoritairement (environ 95 %) au niveau des cellules interstitielles de Leydig du testicule (**Schulze, 1984**). Et en faible quantité à partir des glandes surrénales. La fonction principale des cellules de Leydig est la production d'androgènes, mais elles sont également responsables de la synthèse de facteurs de croissance telle que l'IGF1 qui intervient dans la régulation autocrine et paracrine du testicule (**Hedger et kretser, 2000**).

Les cellules de Leydig se situent dans le tissu conjonctif occupant l'espace entre les tubes séminifères, siège de la spermatogénèse, et elles contiennent de grandes quantités de gouttelettes lipidiques, de réticulum endoplasmique lisse et de mitochondries. Elles délivrent également d'autres stéroïdes : des précurseurs hormonaux (déhydroépiandrostérone, $\Delta 4$ -androstènedione, androstènediol) et des métabolites biologiquement actifs tels que la 5α -dihydrotestostérone (DHT) (**Kaufman et Vermeulen, 2005**).

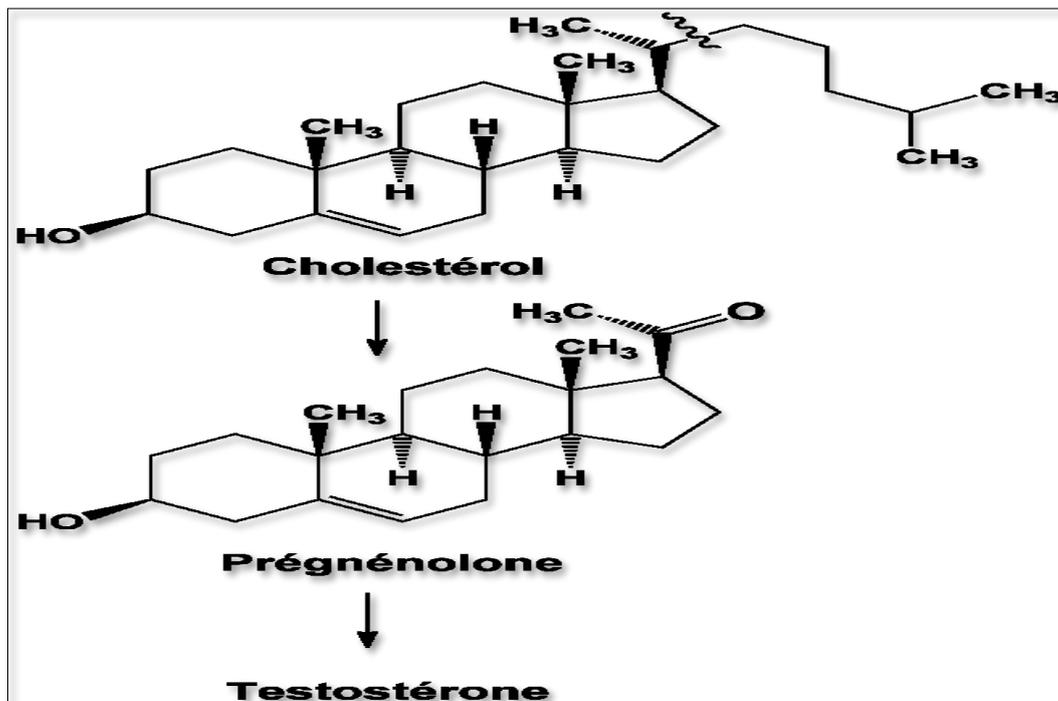


Figure 2 : Biosynthèse de la testostérone à partir du cholestérol [2]

1.2. Estradiol

L'estradiol (17 β -estradiol) est la principale hormone sexuelle chez les femmes ; elle appartient à la classe des estrogènes. Les estrogènes sont des hormones stéroïdiennes existant sous deux formes physiologiques principales, incluant l'estrone dont le pouvoir estrogénique est faible, et surtout l'estradiol correspondant à la forme la plus active de l'hormone. Chez l'homme, près de 80 % de la production d'estradiol provient de la conversion périphérique de la testostérone par une enzyme appelée aromatasase, appartenant à la superfamille des cytochromes P450, et qui est également responsable de la transformation de l'androstènedione en estrone (**Figure .2**). Cette aromatisation a lieu principalement dans les tissus adipeux, mais aussi en quantité moins importante dans la peau, le rein, l'os et le cerveau (**Tostain et Rossi, 2004**).

Les estrogènes agissent sur différents tissus cibles en se fixant sur leurs récepteurs ER α (ou ESR1) et ER β (ou ESR2) dont l'équilibre intracellulaire sera responsable de l'effet des hormones (**Heldring et al., 2007**).

Les deux récepteurs sont exprimés dans plusieurs tissus dans le corps, mais à des proportions différentes selon le tissu. Le RE α est fortement exprimé dans les tissus cibles classiques des estrogènes tels que l'utérus, le placenta, le système pituitaire et cardiovasculaire, alors que les récepteurs RE β sont plus abondants au niveau de la prostate, du tractus génital, des follicules ovariens et du système immunitaire (**Tableau 1**).

Tableau 1: Tissus exprimant les différents sous-types de récepteurs à estrogène (**Martín-Millán et Castañeda, 2013**).

| Type de RE | Tissus où ils sont exprimés |
|------------------------|--|
| RE α | Utérus, placenta, système pituitaire et cardiovasculaire. |
| RE β | Prostate ventrale, tractus urogénital, follicule ovarien, poumon et système immunitaire. |
| RE α et β | Glande mammaire, os, cerveau et tissus articulaires : chondrocytes du cartilage de croissance, chondrocytes articulaires ; ostéoclastes, ostéoblastes et ostéocytes sous-chondraux ; synoviocytes, fibroblastes et myoblastes ligamentaires. |

1.3. Progestérone

La progestérone est une hormone sexuelle stéroïde naturelle dérivée du cholestérol et produite par les ovaires (corps jaune), et de façon bien moindre par les glandes surrénales, les testicules, le cerveau et par le placenta durant la grossesse.

La progestérone joue un rôle physiologique dans la phase lutéale du cycle menstruel, est une hormone clé dans le maintien de la grossesse, a des effets sur la régulation de réponse immunitaire. Alors qu'elle est retrouvée à des concentrations relativement stable chez les mâles et femelles, sa concentration est multipliée par 10 dans la circulation maternelle au cours de la grossesse, et par 100 au niveau placentaire (Tan et al., 2015).

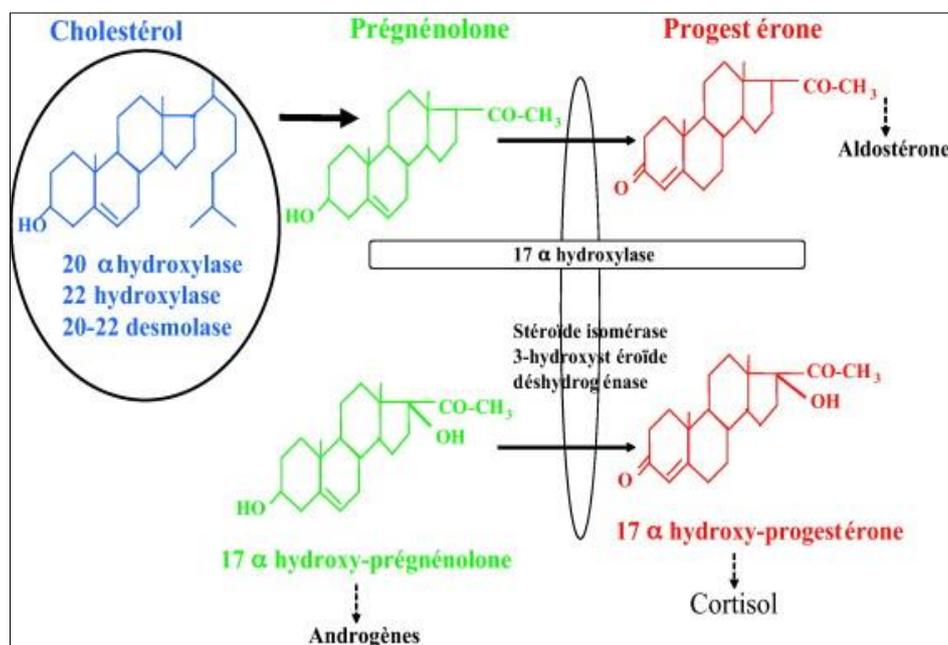


Figure 3: Biosynthèse de la progestérone (Taieb, 2002).

2. Hormones sexuelles et immunité

Nous savons que notre système immunitaire va présenter des différences selon notre sexe. C'est pourquoi, les maladies auto-immunes vont se retrouver beaucoup plus fortes chez les femmes que chez les hommes, et ainsi les hormones sexuelles telles que les œstrogènes, la progestérone et la testostérone interviendrait vraisemblablement dans le contrôle de l'auto-immunité.

Nous nous devons donc comprendre en premier lieu les mécanismes essentiels de la réponse immunitaire, ensuite nous aborderons en conséquence les effets des androgènes sur le contrôle la réponse immunitaire et de l'auto-immunité.

2.1. Effet des hormones sexuelles sur le système immunitaire

Les hormones sexuelles ont des effets sur le système immunitaire inné et adaptatif. Elles se lient à leurs récepteurs situés à l'intérieur des cellules. La liaison du stéroïde au récepteur intracellulaire provoque la translocation du complexe stéroïdien/récepteur vers le noyau, où il agit comme un complexe transcriptionnel (**Beato et Klug , 2000**).

Deux types de récepteurs des œstrogènes (ER) ont été identifiés chez les êtres humains, appelés ER- α et ER- β . Le même œstrogène peut produire différents effets en fonction du récepteur auquel il se lie. Ils se trouvent dans les ovaires, l'utérus, les cellules mammaires et osseuses, mais ils sont également présents dans les cellules du système immunitaire telles que les lymphocytes T suppressifs/cytotoxiques, les lymphocytes T helper et les lymphocytes B. Ces récepteurs présents dans les lymphocytes matures expliquent les changements immunologiques qui surviennent en présence d'œstrogènes (**Rider et Abdou, 2001 ; Watson et Gametchu , 2001**).

Le 17 β -estradiol peut induire des effets pro-inflammatoires en activant la signalisation dépendante de RE α dans les cellules de l'immunité innée. Les estrogènes à doses physiologiques exercent un effet pro inflammatoire in en agissant en particulier sur les composantes du système immunitaire inné, comme les monocytes **et** les cellules dendritiques (**Figure.4**). 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. 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 (**Delpy et al., 2005 ; Douin-Echinard et al., 2008**).

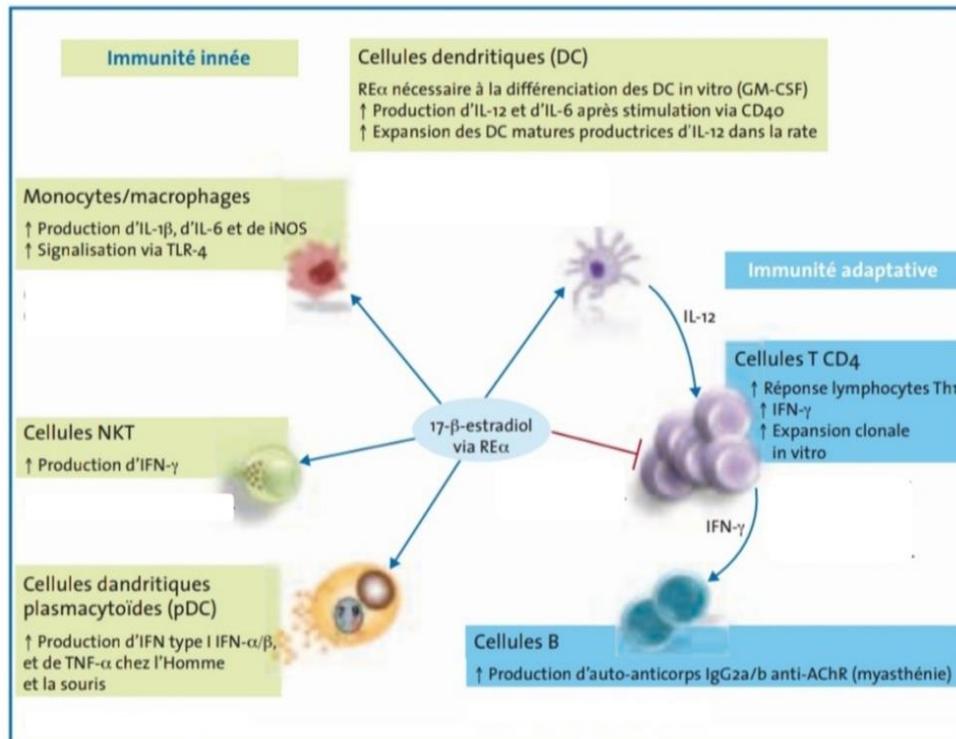


Figure 4: effets des œstrogènes sur le système immunitaire (Delpy *et al.*, 2005 ; Douin-Echinard *et al.*, 2008)

Le récepteur de la testostérone est présent dans les lymphocytes T à la fois dans la membrane et à l'intérieur de la cellule, et chacun est différent. Les lymphocytes B expriment également un récepteur aux androgènes intracellulaire. Des récepteurs à la prolactine ont été identifiés dans les lymphocytes T et B (McMurray, 2001).

2.1.1. Lymphocytes T

Bien que le nombre absolu de lymphocytes soit similaire chez les hommes et les femmes, le pourcentage de lymphocytes T est plus faible chez les hommes, ce qui pourrait être attribué à l'effet de la testostérone sur l'apoptose de ces cellules (McMurray *et al.*, 2001). Les œstrogènes provoquent une involution du thymus et une réduction du nombre de lymphocytes T immatures, un processus accéléré pendant la puberté et la grossesse avec une augmentation des cellules T-TCR dans ce dernier cas. Aucun changement n'a été observé dans le nombre de lymphocytes en circulation, ni dans la proportion de sous-types, pendant le cycle menstruel. À la ménopause, il y a une réduction du nombre de lymphocytes au détriment d'une réduction des lymphocytes B et Th. Les hormones synthétiques et la thérapie de remplacement hormonal n'affectent pas le nombre absolu ou les pourcentages de sous-types de lymphocytes T (Yang *et al.*, 2000).

2.1.2. Lymphocytes B

Les œstrogènes réduisent la masse du stroma de la moelle osseuse et provoquent une maturation rapide des lymphocytes B. Ils stimulent également la lymphopoïèse en dehors de la moelle osseuse, favorisant ainsi l'auto-réactivité car ils évitent le processus de suppression pendant le développement (**Grimaldi et al., 2001**). Chez les souris, les œstrogènes inhibent l'apoptose des lymphocytes B autoréactifs, ce qui augmente leur survie, ce qui pourrait être lié à une plus grande incidence de maladies auto-immunes chez les femmes. E2 affecte le développement des lymphocytes B, augmentant non seulement la survie mais aussi l'expansion et l'activation des cellules autoréactives dans la zone marginale. Le nombre de lymphocytes B ne change pas avec le cycle menstruel (**Auerbach et al., 2002**). Après la ménopause, le nombre de lymphocytes B est similaire ou inférieur à celui des années fertiles. Une utilisation prolongée de la thérapie hormonale induit une augmentation des cellules B. Les lymphocytes B1 ne varient pas et ne sont pas non plus affectés par la thérapie hormonale, tandis que les cellules B2 diminuent après la ménopause et augmentent avec la thérapie hormonale (**Kamada et al., 2001**).

2.1.3. Monocytes

Les œstrogènes et la progestérone diminuent le nombre de monocytes, ce qui peut être attribué à une détention de la mitose et à l'apoptose (**Thongngarm et al., 2003**). Pendant la ménopause, le nombre de monocytes augmente par rapport aux femmes en phase folliculaire, et bien sûr, le nombre de monocytes diminue avec la thérapie hormonale (**Bouman et al., 2004**).

2.1.4. Granulocytes

Le nombre de granulocytes augmente pendant la grossesse et en phase lutéale par rapport à la phase folliculaire. Cette augmentation a été attribuée à l'effet de la progestérone et des œstrogènes dans la moelle osseuse et au retard de l'apoptose. Cependant, la quantité de granulocytes chez les hommes ne diffère pas de celle des femmes pendant le cycle menstruel. L'effet des hormones synthétiques n'est pas clair (**Klinger et al., 2000**). La progestérone augmente la capacité chimiotactique des neutrophiles, tandis que les œstrogènes la diminuent. En ce qui concerne l'effet des œstrogènes et de la progestérone sur la production de radicaux libres in vitro, les résultats sont contradictoires, certains montrant une augmentation, d'autres une diminution et d'autres encore ne trouvant aucun changement. Il est intéressant de noter que la production d'oxyde nitrique (NO) par les neutrophiles a un effet anti-inflammatoire car elle empêche ces cellules de s'adhérer à l'endothélium ;

Ainsi, les œstrogènes stimulent la production de NO, augmentant l'expression de la NO-synthase dans les neutrophiles (**Garcia-Duran et al., 1999 ; Stefano et al., 1999**).

2.1.5. Cellules NK

Aucune différence n'a été trouvée dans le nombre de cellules NK entre les hommes et les femmes (**Yovel et al., 2001**). Cependant, pendant le cycle menstruel, les cellules NK dans le sang périphérique augmentent en phase sécrétoire par rapport à la phase proliférative, et à la fois la valeur absolue et le pourcentage diminuent lorsque les œstrogènes et les antiandrogènes sont administrés aux hommes transsexuels. L'action cytotoxique des cellules NK est plus importante chez les femmes postménopausées et chez les hommes que chez les femmes en âge de procréer, ce qui suggère une action suppressive de la progestérone ou de l'E2. Malgré tout cela, pendant le cycle menstruel, l'effet suppressif des œstrogènes varie du fait de ne pas pouvoir trouver de différence à trouver une activité accrue en phase folliculaire, péri-ovulatoire ou lutéale (**Flynn et al., 2000**).

En vitro, l'effet des hormones sexuelles sur l'activité NK a été démontré. À une dose élevée et avec une exposition prolongée à l'E2, l'activité NK est supprimée, tandis qu'à faible dose et avec une exposition courte à l'E2, il n'y a aucun effet significatif. Aucun effet de la progestérone sur l'activité NK n'a été détecté (**Yovel et al., 2001 ; Uksila, 1985**).

2.1.6. Cytokines

L'effet des hormones sexuelles sur la production de cytokines semble être médié par le facteur nucléaire kB (NF-kB), un facteur de transcription inductible qui fonctionne en régulant l'expression des gènes (**McKay et Cidlowski, 1999**). Les androgènes stimulent le développement de la réponse Th1 et activent les cellules T CD8, tandis que les œstrogènes stimulent la réponse Th2 et activent la production d'anticorps. Les œstrogènes stimulent la production d'IL-1, IL-4, IL-6 et IL-10 dans les macrophages. Ils stimulent également la production d'IL-4, IL-5, IL-6 et IL-10 dans les cellules Th2. En présence de testostérone et in vitro, les monocytes connaissent une augmentation de la production d'IL-1 et d'IL-12 (**Posma et al., 2004**). Les hormones sexuelles féminines semblent avoir un effet sur la production d'IL-1 β , comme en témoignent les changements qui surviennent pendant le cycle reproductif. Après la stimulation in vitro des monocytes avec des endotoxines, lorsque celles-ci proviennent de la phase lutéale, il y a une augmentation de la concentration d'IL-1 β et de son ARNm, par rapport à la phase folliculaire (**Polan et al., 1994**). À des concentrations physiologiques, la testostérone provoque une augmentation de la production d'IL-1 β par les monocytes. Chez les hommes, un pourcentage plus élevé de monocytes stimulés produisant ces cytokines a été détecté par

rapport aux femmes en phase folliculaire. Aucun effet des hormones synthétiques sur la production d'IL-1 β n'a été observé. En ce qui concerne la production d'IFN- γ , une augmentation ou une production similaire par les lymphocytes des hommes par rapport aux femmes a été décrite. Le cycle menstruel n'a aucune influence et les hormones, progestérone, E2 ou testostérone n'affectent pas la production d'IFN- γ (**Giron-Gonzalez et al.,2000**).

Il existe des résultats contradictoires concernant la production d'IL-2 par les lymphocytes en fonction du sexe et des différentes phases de reproduction. La production d'IL-2 par les lymphocytes est plus importante après la ménopause que pendant la période fertile de la vie d'une femme (**Kamada et al., 2001**). Il n'y a pas de différence dans la production d'IL-4 entre les hommes, les femmes après la ménopause et pendant la période fertile de leur vie. Cependant, pendant le cycle ovarien, la production d'IL-4 est significativement plus importante en phase lutéale par rapport à la phase folliculaire. L'incubation des lymphocytes avec de la progestérone provoque une augmentation de l'IL-4 (**Piccinni et al.,1995**).

Les niveaux plasmatiques d'IL-6 sont plus élevés après la ménopause (**Cioffi et al.,2002 ; Rachon et al.,2002**) . Avec la thérapie de remplacement hormonal, on observe une baisse de la concentration plasmatique de cette cytokine. Cette diminution a été attribuée au composant œstrogénique, car les progestatifs provoquent une stimulation de l'IL-6 (**Brooks-Asplund et al., 2002**) .

Il n'y a pas de différences dans la production d'IL-10 entre les hommes, les femmes après la ménopause et pendant la période fertile de leur vie. La production d'IL-10 ne varie pas pendant le cycle menstruel. En vitro, aucun effet de l'E2 sur la production d'IL-10 n'est observé. L'incubation des lymphocytes avec la progestérone n'a aucun effet sur la production d'IL-10. Les données sur la production d'IL-12 pendant la grossesse sont contradictoires, une diminution de la production a été décrite, mais aussi une augmentation. Les monocytes chez les hommes, stimulés avec des lipopolysaccharides, produisent une plus grande quantité d'IL-12 que ceux des femmes. En vitro, l'E2 n'a aucun effet ou provoque une baisse, tandis que la progestérone n'affecte pas la production d'IL-12 (**Matalka, 2003**) .

Les niveaux plasmatiques d'IL-18 augmentent après la ménopause. Pendant la grossesse, les niveaux plasmatiques d'IL-18 sont également élevés. En vitro, de fortes concentrations de progestérone stimulent la production de LIF (facteur inhibiteur de la leucémie), tandis que les œstrogènes la réduisent. Les monocytes stimulés avec des endotoxines produisent plus de TNF- α lorsqu'ils proviennent d'hommes que lorsqu'ils proviennent de femmes. La testostérone n'a aucun effet sur la production de cette cytokine, tandis qu'en ce qui concerne les œstrogènes et la progestérone, il existe des résultats contradictoires concernant

leur action sur la production de TNF- α par les monocytes. Après la ménopause, la production de TNF- α est augmentée et la thérapie hormonale n'a aucun effet sur cette production (**Asai et al.,2001 ; Rogers et Eastell, 2001**).

2.1.7. Anticorps

Les femmes ont des niveaux plasmatiques plus élevés d'IgG et d'IgM que les hommes. Cette différence apparaît pendant la puberté et ne persiste que pendant les années fertiles d'une femme (**Beagley et Gockel, 2003**). Les hommes atteints du syndrome de Klinefelter ont des niveaux d'immunoglobulines comparables à ceux des femmes et avec l'administration d'androgènes, les niveaux d'anticorps diminuent. Ces observations ont suggéré un effet stimulant des hormones sexuelles féminines et un effet inhibiteur de la testostérone (**Bouman et al., 2005**).

Les anticorps antinucléaires sont les autoanticorps les plus prévalents dans les maladies auto-immunes et ils sont inclus comme critère diagnostique pour certaines d'entre elles, telles que le LES. Il existe également des différences entre les hommes et les femmes dans la population générale, ainsi les femmes minces présentent une concentration sanguine plus élevée d'ANA que les femmes obèses, mais cela ne se produit pas chez les hommes (**Almeida Gonzalez et al., 2008**).

En vitro, les œstrogènes induisent une activation polyclonale des cellules B chez les êtres humains, augmentant la production d'IgG et d'IgM par les cellules mononucléaires du sang périphérique aussi bien chez les hommes que chez les femmes, tandis que la testostérone inhibe la production des immunoglobulines susmentionnées. Chez les souris, les œstrogènes augmentent la production d'anticorps et induisent un changement d'isotype vers la formation d'IgG, principalement IgG2b et IgG1 (**Latham et al., 2003**).

2.1.8. Facteurs anti-apoptotiques

Les œstrogènes sont impliqués dans la régulation de l'apoptose et du stimulus inflammatoire, en augmentant l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2. Cette protéine bloque l'induction de la tolérance, favorisant la survie et le développement des lymphocytes T autoréactifs. Les lymphocytes T de patients atteints de LES expriment des niveaux plus élevés de Bcl-2 que ceux du groupe témoin (**Shames, 2002 ; Thompson,1995 ; Bynoe et al.,2000**).

2.2. Immunophysiologie de la progestérone et de la reproduction

Le système immunitaire joue un rôle important dans les processus de reproduction tels que l'ovulation, les règles et la grossesse, et à son tour, les facteurs associés à la reproduction ont un

impact sur le système immunitaire. Depuis plus de 20 ans, il a été démontré que les hormones sexuelles régulent la réponse immunitaire (**Ansar et al., 1985**).

La progestérone est l'hormone sexuelle féminine qui participe à la régulation du cycle menstruel et au maintien de la grossesse. Elle est sécrétée par le corps jaune lorsque la femme n'est pas enceinte et par le placenta lorsqu'elle l'est. Pendant la gestation, des sites de liaison pour la progestérone apparaissent dans les lymphocytes du sang périphérique. D'autres cellules du système immunitaire n'expriment pas ces récepteurs (**Aerts et al., 2002**).

Comme la grossesse présente les caractéristiques d'une maladie inflammatoire systémique, il semble que ce soit l'immunité innée et non l'immunité acquise qui soit responsable de la régulation immunitaire pendant cette période. Pendant la grossesse, les maladies de prédominance Th2, comme le lupus érythémateux disséminé (LED), s'aggravent tandis que d'autres de tendance Th1, comme la polyarthrite rhumatoïde, s'améliorent. Les changements dans l'expression des maladies auto-immunes qui surviennent pendant ces mois sont liés à une réduction du ratio Th1/Th2 (**Ostensen, 1999**). Une baisse du ratio Th1/Th2 affecte les cytokines, qui sont importantes dans la création d'un milieu idéal pour l'implantation et l'accouchement. On peut également détecter une augmentation des lymphocytes T et une réduction des cellules NK périphériques. Une augmentation de la production de protéine C réactive peut être détectée en cas de leucocytose, augmentant l'activité phagocytaire et la production de cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-12, IL-18 et TNF- α (**Sargent et al., 2006**).

Le passage vers une réponse de type 2 pendant la grossesse se produit principalement dans les cellules NK, les principaux producteurs d'IFN- γ et d'IL-4, au lieu des cellules Th ou T cytotoxiques. Les niveaux d'IFN- γ sont supprimés pendant une grossesse normale mais ils augmentent significativement dans la prééclampsie. Un ratio élevé d'IL-18/IL-12 favorise une réponse Th2 pendant une grossesse normale, tandis qu'un faible ratio favorise une réponse Th1, en particulier d'IFN- γ , dans la prééclampsie (**Borzychowski et al., 2005 ; Sakai et al., 2004**).

Les niveaux de monocytes sont également élevés pendant la grossesse, ce qui a été attribué à une augmentation de la concentration d'E2 qui induit leur libération de la moelle osseuse. Pendant la phase lutéale du cycle menstruel, la production de TNF- α et d'IL-1 β est supérieure à celle de la phase folliculaire, et les monocytes stimulés *in vitro* avec une endotoxine produisent également une plus grande quantité de TNF- α lorsqu'ils proviennent de la phase lutéale (**Fukuda et al., 2003**). D'autres cellules telles que les trophoblastes, les cellules stromales endométriales et les cellules épithéliales produisent également des cytokines dont la régulation semble être sous contrôle hormonal (**Wira et Rossoll, 2003**).

Outre une augmentation du nombre de granulocytes mentionnée précédemment, pendant la grossesse, la progestérone augmente l'activité chimiotactique des neutrophiles. En *vitro*, la progestérone et les œstrogènes interviennent dans la production de radicaux libres par les neutrophiles et agissent également sur les neutrophiles, affectant la production d'oxyde nitrique via la NO-synthase (**Bekesi et al, 2000**). En bref, le sexe et l'état de reproduction affectent le nombre et la fonction des neutrophiles de manière à ce que les œstrogènes aient un effet anti-inflammatoire sur eux tandis que la progestérone semble avoir un effet pro-inflammatoire sur ces cellules (**Cassidy, 2003**).

La progestérone a un rôle immuno-modulateur en liant des récepteurs spécifiques sur différentes cellules immunitaires, ce qui régule la réponse immunitaire. Les monocytes de sang de cordon expriment plus de récepteurs à la progestérone que les monocytes adultes, ce qui les rend plus sensibles à ses effets anti-inflammatoires. Pendant la grossesse, les récepteurs à la progestérone sur les lymphocytes T périphériques régulent la réponse immunitaire pour protéger le fœtus et réduire les complications. Les œstrogènes et la progestérone interagissent pour amplifier les effets physiologiques de la progestérone (**Tan et al., 2015**).

***Chapitre 2 : Maladies
auto-immunes***

Le système immunitaire est capable de reconnaître les environnements exogènes et endogènes. Cette reconnaissance s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques appartenant aux cellules immunitaires. Certains de ces récepteurs sont capables de répondre à des molécules identiques à celle du soi. Ainsi, l'organisme présente un double système de régulation. Il neutralise les éléments auto réactifs, qu'il s'agisse de clones cellulaires ou d'auto-anticorps, ainsi que les antigènes non-soi. Il nous permet également de tolérer nos propres cellules, un phénomène naturel qui correspond à la tolérance continue du système immunitaire (Attal, 2012).

1. Définition

Les maladies auto-immunes (MAI, auto du grec « le soi » et immune du latin *immunis* « libre du charge » correspondent à un ensemble de manifestations inflammatoires cliniques diverses. Elles sont secondaires à une réaction immunitaire contre les antigènes marqueurs de notre organisme. Cette réaction résulte de la perte de la tolérance du soi (Attal, 2012).

Les maladies auto-immunes représentent l'expression pathologique du phénomène d'auto-immunité. Il est légitime de penser que des défaillances au niveau des différents mécanismes d'induction de tolérance centrale et/ou périphérique conduisent à l'émergence de lymphocytes T et B auto-réactifs et donc, à la possibilité de développer des manifestations auto-immunes (Hugo, 2006).

2. Facteurs contribuant au développement de la maladie auto-immune

Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle. En effet, la prédisposition à ces maladies repose le plus souvent à la fois sur des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux (Abid et al., 2006).

2.1. Age et Sexe

Les maladies auto immunes se répartissent d'une manière inégale sur les deux sexes. Généralement, ils sont fréquemment plus élevés chez les femmes (75 à 80 %) (Tahiat, 2020 ; Mouat et al., 2022) quel que soit le type de MAI à l'exception de diabète sucré, la spondylarthrite ankylosante et les cardiopathies inflammatoires (Walsh et Rau, 2000). Plusieurs études récentes ont mis en évidence que les œstrogènes agissent comme régulateurs clés de l'immunité innée in vivo (Guéry, 2012), qui pourrait expliquer pourquoi des maladies auto immunes comme le LED sont plus fréquemment observées chez les femmes (Mouat et al., 2022). La fréquence des MAI chez les femmes donne lieu au rôle de certains gènes portés par le chromosome X dans le développement et l'expansion des MAI.

Ainsi, les hommes atteints du syndrome de Klinefelter (caryotype XXY) sont plus susceptibles de développer des maladies auto-immunes que les hommes ayant un caryotype normal (XY) (Chabchoub et al., 2006).

En plus, les MAI survient dans le monde entier chez les enfants et les adultes de tous âges mais certaines études ont montré récemment que les personnes âgées ont une auto-immunité plus élevée par contre une prévalence plus faible de MAI (Walsh et Rau, 2000 ; Vadasz et al., 2013).

2.2. Facteurs génétiques

La conjonction de certains facteurs d'environnement et de certains gènes rend le développement de la maladie possible, sans qu'il y ait pour autant de dysfonctionnement au niveau génétique sans anomalie de gène : on transmet un facteur de risque, pas une maladie.

L'association entre certains génotypes du CMH et certaines maladies auto-immunes n'est pas fortuite, puisque la réponse auto-immune met en jeu des LT auto-réactifs dont le récepteur pour l'Ag reconnaît des peptides complexés aux molécules de CMH. L'association HLA-MAI peut s'expliquer simplement par l'aptitude particulière de certains allèles HLA à présenter certains auto-antigènes (Ag) aux LT (Servettaz, 2018).

Plusieurs gènes peuvent intervenir dans la prédisposition à la MAI. Parmi ces facteurs, on peut citer les gènes du complément, des récepteurs aux Fc des Ig, des récepteurs de mort cellulaire, des cytokines, des récepteurs de l'immunité innée ou les gènes codant les enzymes de synthèse des hormones stéroïdiennes (Servettaz, 2018).

2.3. Facteurs environnementaux

Les agents environnementaux sont capables d'amplifier l'auto-immunité chez les individus tels que l'alimentation (par exemple : gluten, iode, vitamine D), les médicaments et les toxines des différents microorganismes (Walsh et Rau, 2000).

L'association des expositions environnementales avec la probabilité de développer une auto-immunité ont eu un effet significatif après ajustement pour l'âge, le sexe, les antécédents familiaux d'une maladie auto-immune. En plus, des études ont rapporté que la grossesse et la petite enfance augmentent le risque de maladies immunitaires telles que les allergies et l'auto-immunité, car le développement immunitaire se produit principalement au début de la vie (Badpa et al., 2022).

Les maladies auto-immunes peuvent être schématiquement divisées en maladies auto-immunes spécifiques d'organes (diabète type 1, sclérose en plaque, thyroïdite de Hashimoto, etc...) ou

en maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (lupus systémique, sclérodermie, myosite, polyarthrite rhumatoïde, etc) (**Tableau .2**).

Tableau 2: Classification et liste des maladies auto-immunes [3]

| Maladies auto-immunes spécifiques d'organes | Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (maladies auto-immunes systémiques) |
|--|--|
| <p>Glandes endocrines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow ; ✓ maladie d'Addison ; ✓ diabète de type 1 ; ✓ Ovarite auto-immune. <p>Foie et tube digestif :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ hépatites auto-immunes ; ✓ cirrhose biliaire primitive ; ✓ maladie de Biermer ; ✓ maladie cœliaque. <p>Système nerveux :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Myasthénie ; ✓ Lambert-Eaton ; ✓ Guillain-Barré ; ✓ Sclérose en plaques. <p>Œil :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ophthalmie sympathique. <p>Peau :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pemphigus ; ✓ Pemphigoïdes ; ✓ Pelade ; ✓ Vitiligo. | <p>Connectivites :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Polyarthrite rhumatoïde ✓ Lupus systémique ✓ Sclérodermie systémique. ✓ Syndrome de Gougerot-Sjögren. ✓ Myopathies inflammatoires (dont syndrome des antisynthétases) ✓ Connectivite mixte <p>Vascularites primitives :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Artérite à cellules géantes ✓ Maladie de Takayasu ✓ Maladie de Kawasaki ✓ Périartérite noueuse ✓ Granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener) ✓ Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement maladie de Churg-Strauss) ✓ Polyangéite microscopique ✓ Vascularite à IgA (anciennement purpura rhumatoïde) ✓ Vascularite à Ac anti-MBG ✓ Maladie de Behçet <p>Autre :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Polychondrite atrophiante ✓ Syndrome des antiphospholipides. |

***Chapitre 03 : Maladies
Auto-immunes Et
hormones sexuelles***

1. Importance d'étude la relation entre hormones sexuelles et maladies auto-immunes

1.1. Sex-ratios dans l'auto-immunité

Les différences sexuelles les plus frappantes dans les maladies auto-immunes sont observées dans le syndrome de Sjogren, le lupus érythémateux systémique, la cirrhose biliaire primitive, les maladies thyroïdiennes auto-immunes et la sclérodermie pour lesquelles 80% des patients sont des femmes. Pour la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques et la myasthénie, la prédominance féminine est de 60 à 75%.

Un troisième groupe, qui comprend les maladies inflammatoires de l'intestin et le diabète à médiation immunitaire (diabète de type 1), se caractérise par un ratio femmes/hommes qui se rapproche de 1:1 avec une légère prédominance du sexe masculin (**Whitacre, 2001**). Enfin, il semble que certains troubles auto-immuns tels que la cholangite sclérosante primitive se caractérisent par une prédominance masculine (**Gleicher et Barad, 2007**).

1.2. Hormones sexuelles et leurs réponses avec les récepteurs

Les œstrogènes, les androgènes et la prolactine ont été les premiers candidats proposés pour jouer un rôle important dans le dimorphisme sexuel de l'auto-immunité, en raison de leur capacité à moduler la réponse immunitaire via les récepteurs aux androgènes et aux œstrogènes (ER).

En effet, les progéniteurs et les cellules matures expriment tous deux les récepteurs et suggèrent que les hormones sexuelles peuvent directement moduler le développement des cellules immunitaires. Les hormones sexuelles peuvent également influencer directement le guidage des lymphocytes à un organe cible et le processus de présentation de l'antigène, (**Nalbandian et Kovats, 2005**). Influençant ainsi la spécificité organique de la MAI et la dégradation de la tolérance immunitaire. Plus précisément, la production d'IFN- γ , d'IL-1 et d'IL-10 est améliorée in vitro par les œstrogènes tandis que l'IL-4 et l'IL-5 diminuent en présence d'androgènes. (**Gilmore et al.,1997**).

Ces différences peuvent déterminer des environnements immunitaires distincts entre hommes et femmes, ces dernières étant plus susceptibles de développer une réponse de type Th1, sauf pendant la grossesse où la réponse Th2 est prédominante.

L'effet modulateur des œstrogènes est différent de la norme lors des MAI, avec un effet biphasique. En effet, des niveaux inférieurs facilitent la réponse immunitaire tandis que des niveaux plus élevés la suppriment. Il a été démontré, par exemple, que la sécrétion d'IFN- γ est

généralement stimulée par les œstrogènes mais le pic est plus haut à des concentrations d'œstrogènes plus faibles. **(Siracusa et al., 2008)**.

L'effet des œstrogènes sur la sécrétion de TNF- $\alpha\beta$ est également biphasique, avec une amélioration lors de faibles concentrations et une inhibition à fortes concentrations. **(Gilmore et al.,1997)**.

Ces données indiquent que les œstrogènes sont capables de moduler à la fois les activités pro- et anti-inflammatoire des lymphocytes T CD4+ et ont donc le potentiel d'influencer la réactivité de la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T CD4+. Les hormones sexuelles modulent également l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et sont donc capables de moduler la réponse au stress. **(Wilder,1995)**.

En effet, les femmes ont une concentration plus élevée de corticostérone-cortisol par rapport aux hommes et les glucocorticoïdes suppriment la production d'hormones sexuelles ainsi que leur action dans les tissus. **(Wilder,1995)**.

Ces mécanismes sont au cœur de la régulation de l'équilibre Th1/Th2 dans les sites inflammatoires, de l'arrêt approprié ou non de la réponse inflammatoire aux infections et du développement de la tolérance immunitaire ou des MAI **(Rotondi et al.,2005)**.

Lorsque des MAI spécifiques ont été étudiés, des taux plasmatiques accrus d'œstrogènes ont été signalés chez des patients atteints de lupus érythémateux diffus, alors que l'incidence élevée de la maladie au cours de la période de reproduction de la femme et la fréquence des poussées pendant la grossesse sont en faveur d'un rôle des hormones sexuelles. Étant donné que le lupus est caractérisé par une augmentation de la réponse Th2, ces observations où les œstrogènes stimulent les sécrétions d'IL-4, IL-5, IL-6 et d'IL-10 par les lymphocytes Th2 ont un intérêt évident. Ces cytokines sont également de puissants stimulateurs de la maturation des lymphocytes B et favorisent la survie et l'activation des cellules B autoréactives de haute affinité. De façon intéressante, les œstrogènes et la prolactine en eux-mêmes, partagent la capacité de briser la tolérance et conduisent à l'apparition de lymphocytes B réactifs à l'ADN **(Grimaldi et al., 2006)**.

L'administration d'œstradiol à des modèles animaux de lupus augmente la production totale d'IgG, induit la sécrétion d'anticorps anti-ADN spécifiques et accélère l'apparition de glomérulonéphrite complexe. Dans le même scénario, les femmes ovariectomisées ont de meilleurs taux de survie **(Cutolo et al.,1995)**.

Comme pour le taux d'œstrogènes, une hyperprolactinémie a été observée chez 25 % des patients atteints de lupus **(Orbach et Shoenfeld ,2007)**.

Une corrélation entre l'apoptose et les MAI est déjà bien admise, possiblement en raison d'une élimination inefficace des cellules apoptotiques. Les œstrogènes et la prolactine peuvent toutes deux réguler la survie des cellules immunitaires par le système Fas/FasL qui s'exprime en FasL dans les monocytes (**Mor et al.,2003**). Mais si ces deux hormones jouent un rôle direct, il reste à déterminer.

Plusieurs études ont tenté de déterminer l'impact des hormones sexuelles sur la cirrhose biliaire primitive. La corrélation négative avec le nombre de grossesses a d'abord été niée par les études épidémiologiques puis finalement confirmée (**Gershwin et al.,2005**).

Plus intéressant, les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause sont significativement associés à une augmentation des cirrhoses biliaires primitives (**Gershwin et al.,2005**).

De plus, lors d'études antérieures, les différences de taux plasmatiques d'œstrogènes entre les femmes atteintes et les témoins pouvaient être secondaires à une cholestase de longue date ou simplement expliquer la grande variabilité de leurs mesures pendant le cycle de reproduction.

1.3. La génétique des chromosomes sexuels

L'importance des facteurs génétiques en tant que possibles déterminants de la susceptibilité aux MAI est étayée par des regroupements classiques : prévalence variable selon les groupes ethniques, associations avec des haplotypes HLA, polymorphisme d'un seul nucléotide (SNIP) et taux concordants entre jumeaux monozygotes et dizygotes (**Whitacre,2001**).

De manière assez surprenante, cependant, peu d'études ont étudié la génétique des chromosomes sexuels dans les MAI, malgré des indices majeurs comme l'observation que plusieurs gènes cruciaux pour le maintien de la fonction immunitaire et de la tolérance sont situés sur le chromosome X. En fait, des mutations spécifiques de gènes du chromosome X provoquent des syndromes d'immunodéficience de sévérité variable (**Valiaho et al.,2000**). Foxp3, situé sur le bras court du chromosome X, est essentiel pour les cellules T régulatrices et sa déficience ou ses mutations entraînent une maladie auto-immune multi viscérale d'apparition précoce, très agressive et souvent mortelle (**Zheng et Rudensky,2007**).

De plus, la monosomie constitutive de X ou ses graves anomalies structurales dans le syndrome de Turner (**Ranke et Saenger, 2001**) s'accompagnent de troubles auto-immuns et, dans certains cas, de cholestase chronique (**Milkiewicz et Heathcote,2004**).

L'héritage du chromosome X présente une particularité par rapport aux autosomes, puisque les femmes sont des mosaïques fonctionnelles pour les gènes liés à l'X. Chez la femme, la plupart des gènes sur un chromosome X sont réduits au silence par inactivation, bien que des données plus récentes démontrent que plusieurs gènes peuvent échapper à l'inactivation du chromosome X dans des conditions physiologiques. Le résultat de ce processus conduit à des niveaux équivalents de gènes lié à l'X entre hommes et femmes (**Carrel et Willard, 2005**).

Comme mentionné ci-dessus, cependant, au moins 15% des gènes liés à l'X sont capables d'échapper à l'inactivation chez les femmes en bonne santé et sont exprimés par les deux chromosomes de la paire. Parmi ceux-ci, jusqu'à 10% du total des gènes liés à l'X ont des inactivations variables selon les individus (**Carrel et Willard, 2005**).

À la suite de ces observations, un rôle du chromosome X dans les MAI a été proposé pour la première fois en se basant sur le fait que les femmes atteintes de MAI ont une fréquence significativement plus élevée de cellules sanguines périphériques avec un seul chromosome X (monosomie) par rapport aux femmes en bonne santé. Cela a surtout été observé dans la sclérodermie, les maladies thyroïdiennes auto-immunes ou la cirrhose biliaire primitive (**Invernizzi et al., 2005**).

La découverte ultérieure que le chromosome X perdu est préférentiellement un chromosome d'héritage parental (**Miozzo et al., 2007**) soutient également l'implication critique des gènes du chromosome X dans la prédisposition féminine aux MAI. D'autres auteurs ont suggéré que les femmes atteintes de MAI spécifiques à prépondérance féminine manifestent une inactivation asymétrique de l'X dans les globules blancs de leur sang périphérique, comme le confirment les données sur la sclérodermie et les maladies thyroïdiennes auto-immunes (**Ozbalkan et al., 2005 ; Medina et Kincade, 1994 ; Medina et al., 2001**). Alors que dans la cirrhose, nous n'avons pas réussi à démontrer cette inactivation préférentielle (**Miozzo et al., 2007**). Ça devrait être noté, cependant, que seule cette dernière étude représentait plus d'un locus, alors que les rapports précédents n'étudiaient que le la méthylation des récepteurs androgènes qui, comme expliqué précédemment, représente mal le XCI.

2. Interactions entre hormones sexuelles et maladies auto-immunes

Le système immunitaire protège l'organisme contre les infections, mais les maladies auto-immunes surviennent lorsque le système immunitaire attaque des protéines de l'organisme. Les hormones sexuelles comme les œstrogènes, la progestérone et les androgènes peuvent influencer le système immunitaire et jouer un rôle dans le développement des maladies auto-immunes. Les œstrogènes et la prolactine stimulent la réponse humorale, tandis que la

testostérone et la progestérone ont des effets immunosuppresseurs. Ces effets dépendent des concentrations hormonales, des types de cellules cibles et des récepteurs exprimés.

2.1. Influence des hormones sexuelles sur la prévalence et la sévérité des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes regroupent entre 70 et 100 entités cliniques différentes, et affectent environ 5% de la population des pays occidentaux. La survenue et la persistance d'une auto-immunité est multifactorielle et complexe et l'étiologie de ces pathologies reste à ce jour incomplètement comprise (**Quintero et al., 2012**).

Ces maladies se caractérisent notamment par le fait qu'elles sont largement plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes : elles sont considérées comme la 4ème cause d'invalidité chez les femmes. L'association de plusieurs affections autoimmunes est également plus fréquente chez les femmes (**Quintero et al., 2012**).

Les maladies auto-immunes de type Th2 touchent davantage les femmes avec des ratios femme/homme allant de 7:1 à 10:1, (**Tableau. 3**) tandis que pour d'autres pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques et la myasthénie, le ratio est moins élevé, de l'ordre de 2:1 à 3:1 (**Ortona et al., 2016**).

La sévérité de la présentation de la maladie, la réponse aux différents traitements, la survie globale diffèrent également entre femmes et hommes. Du point de vue évolutif, ce dimorphisme sexuel pourrait refléter des pressions sélectives différentes chez les femelles et les mâles, telles que par exemple, celles liées aux contraintes immunologiques de la reproduction placentaire (**Nahmias et al., 2011**). En effet, plusieurs facteurs sont incriminés dans la genèse de ces affections incluant des facteurs environnementaux, infectieux mais également génétiques et hormonaux.

A côté des différences hormonales propres à chaque sexe, les chromosomes sexuels pourraient expliquer en partie ce dimorphisme (**Lockshin et al., 2006**). L'un des chromosomes X chez les femelles est physiologiquement inactivé au cours des stades précoces de l'embryogénèse. Cependant, cette inactivation est incomplète et environ 15% des gènes échappent à cette inactivation, conduisant à une surexpression de certains gènes liés à l'X chez les femelles, dont certains codent pour des protéines du système immunitaire, et notamment plusieurs gènes impliqués dans la réponse IFN de type 1 (TLR7, TLR8, DDX3X). Un rôle important de ces gènes provenant de ce chromosome X partiellement inactivé dans les fonctions immunitaires est mis en évidence par le fait que l'absence d'un second chromosome X chez les femelles tout

comme la présence de deux ou plus chromosomes X chez les males sont associés à une susceptibilité différente pour quelques maladies auto-immunes comparées à une population générale appariée sur le sexe.

Ainsi, le LS a une prévalence diminuée chez les femmes atteintes d'un syndrome de Turner et franchement augmentée chez les hommes porteurs d'un syndrome de Klinefelter. Enfin, les résultats de certaines études suggèrent que le chromosome Y pourrait jouer un rôle protecteur vis-à-vis du risque du développement d'une auto-immunité (Quintero *et al.*, 2012).

Tableau 3: Mécanismes intervenant dans l'influence de la prédominance féminine dans les maladies auto-immunes (Martín-Millán et Castañeda, 2013).

| Maladie | Ratio Femmes /hommes | Hormones sexuelles | Chromosome X | Réf |
|-------------------------------|----------------------|--|--|--|
| Lupus érythémateux systémique | 9 / 1 | L'œstrogène et la prolactine permettent la survie des lymphocytes B autoréactifs et faussent leur maturation vers le phénotype de zone marginale, ce qui conduit à la production d'IFN- γ | Triplication de la région PAR1 Duplication de TRL7 | (Grimaldi <i>et al.</i> , 2002); (Orbach et Shoenfeld ,2007) ; (Subramanian <i>et al.</i> ,2006); (Venkatesh <i>et al.</i> ,2006). |
| Cirrhose biliaire primitive | 10 / 1 | L'utilisation d'hormonothérapies substitutives augmente le risque de CBP. | Augmentation de la fréquence de monosemie x dans les lymphocytes T et B périphériques | (Invernizzi <i>et al.</i> , 2004) ; (Gershwin <i>et al.</i> , 2005). |
| Maladies de la thyroïde | 8 / 1 | Probable hyperprolactimémie | Augmentation de la fréquence de monosemie x dans les lymphocytes T et B périphériques et inactivation de chromosomes x asymétriques. | (Invernizzi <i>et al.</i> , 2005); (Orbach et Shoenfeld ,2007) ; (Brix <i>et al.</i> , 2005) . |
| Sclérodémie | 5 / 1 | Les œstrogènes induisent un dysfonctionnement des fibroblastes Probable hyperprolactimémie | / | (Ozbalkan <i>et al.</i> , 2005) ; (Invernizzi <i>et al.</i> , 2005) ; (Orbach et Shoenfeld ,2007). |
| Polyarthrite rhumatoïde | 4 / 1 | L'œstrogène active la prolifération des cellules synoviales, y compris les macrophages et les fibroblastes. Les bloqueurs du TNF α Agissent sur le niveau des œstrogènes synoviaux. | / | (Orbach et Shoenfeld ,2007) ;(Worthington, 2005). |

| | | | | |
|----------------------------|--------------|---|---|------------------------------|
| Sclérose en plaques | 3 / 1 | L'œstrogène détermine l'amélioration de la maladie ; la progestérone semble avoir un effet sur la myélinisation et la remyélinisation du système nerveux. | / | (Orbach et Shoenfeld ,2007). |
| Myasthénie grave | 2 / 1 | L'œstrogène favorise l'expansion cellulaire Th1 spécifique des Anticorps contre les Récepteurs de l'acétylcholine | / | (Delpy et al., 2005) |

2.2. Effet des hormones sexuelles sur les maladies auto-immunes

Les effets apparemment opposés des œstrogènes et de la testostérone sont considérés comme un facteur majeur pour comprendre le biais sexuel dans les maladies auto-immunes. Alors que les œstrogènes sont considérés comme principalement immunostimulants (**Kovats , 2015**).

La testostérone a été principalement associée à l'immunosuppression (**Trigunaite et al., 2015**). Il existe un grand nombre de preuves démontrant l'étroite interaction des hormones sexuelles et du système immunitaire (**Klein , 2004 ; Bouman et al ., 2005 ; Cutolo et al., 2006**). Tout d'abord, tous les principaux sous-ensembles de cellules immunitaires expriment des récepteurs aux œstrogènes (**Phiel et al ., 2005**) , représentés par le récepteur aux œstrogènes alpha (ER α /ESR1) et le récepteur aux œstrogènes bêta (ER β /ESR2), ce qui signifie qu'ils sont sensibles aux fluctuations des niveaux d'œstrogènes. Les œstrogènes semblent avoir un effet double : à des concentrations élevées (par exemple pendant la grossesse), les œstrogènes inhibent les voies pro-inflammatoires Th1 et stimulent les voies anti-inflammatoires Th2 ; à des niveaux bas (par exemple pendant la ménopause), les œstrogènes stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-1 β .

La régulation immunitaire complexe de l'œstrogène peut être réalisée par le récepteur de l'œstrogène de surface ou en tant que facteur de transcription via une liaison directe aux éléments de réponse à l'œstrogène dans la région promotrice de nombreux gènes. Comme examiné par Hughes (**Hughes , 2012**) , la progestérone peut avoir un comportement biphasique. À de faibles niveaux physiologiques, la progestérone pourrait promouvoir l'IFN- α , un principal promoteur des maladies auto-immunes .

Cependant, à des concentrations plus élevées, la progestérone pourrait supprimer les réponses Th1 et Th17 en induisant la production de molécules anti-inflammatoires.

De plus, des niveaux élevés de prolactine ont été associés à maladies autoimmunes et corrélés à la sérosité et à l'anémie chez les patients atteints de LES (**Orbach et al., 2012**).

En ce qui concerne l'hormone sexuelle masculine principale, la testostérone, la grande majorité des études s'accordent à dire que les androgènes exercent un rôle immunosuppresseur, ce qui, à son tour, est bénéfique pour la prévention de maladies autoimmunes. De manière intéressante, une étude rétrospective a montré que des niveaux réduits d'androgènes dus à l'hypogonadisme peuvent augmenter le risque de développer des maladies rhumatismales, notamment la PR et le LES (**Baillargeon et al., 2016**).

2.2.1. Lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux disséminé (LED) également appelé Lupus systémique est une maladie auto-immune multi-organique (**Figure .5**), qui affecte la peau, les articulations, le cerveau, les reins et le cœur, entre autres comme organes (**Ackerman, 2006**). Il se caractérise par le développement d'autoanticorps dirigés contre les antigènes nucléaires (**Crispin et al., 2010**).

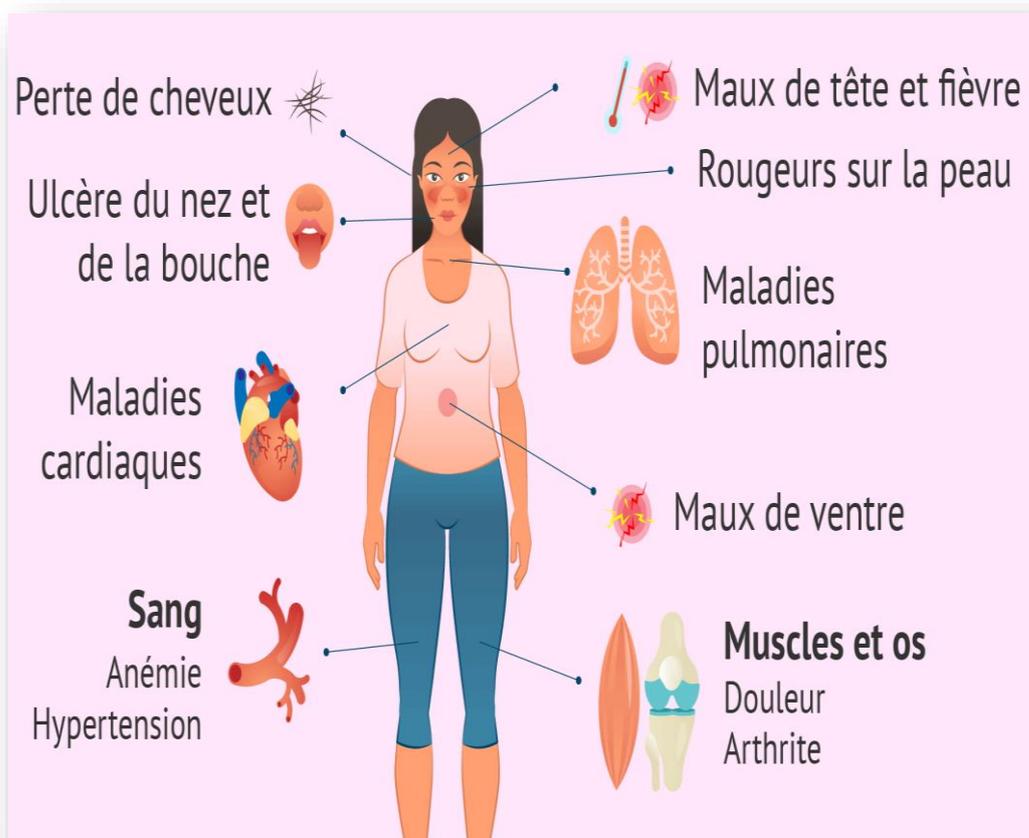


Figure 5 : Symptômes et maladies causés par le lupus érythémateux disséminé [4]

La prédominance féminine sur masculine pour le LED est de 9:1 (**Ackerman, 2006**). Les hormones sont impliquées dans le déclenchement de cette maladie : il y a une augmentation spectaculaire de l'incidence du LED après la puberté et presque une réversibilité complète de la maladie après la ménopause. Notamment, contrairement à la SEP, à la polyarthrite rhumatoïde et à la sclérodermie, lorsque la grossesse est associée à une rémission, il y a une aggravation de la maladie chez les patientes enceintes atteintes de LED. Les individus atteints de LED ont une signature distinctive de production et de métabolisme hormonal (**Saha et al., 2011**). Les femmes atteintes de LED ont des niveaux réduits de déhydroépiandrostérone (DHEA), un précurseur des androgènes et des œstrogènes.

Les patientes atteintes de LED ont des niveaux plus élevés d'aromatase, ce qui entraîne la conversion des androgènes en œstrogènes, modifiant ainsi le ratio œstrogènes-androgènes. De plus, un métabolisme altéré des œstrogènes est également observé dans le LED. Les patientes atteintes de LED ont des niveaux plus élevés d'enzymes cytochrome P450 CYP1B1 et CYP1A1, ce qui entraîne la conversion de l'estradiol en 16 α -hydroxystérone, l'un des œstrogènes les plus puissants. Il a été estimé qu'une augmentation de 20 fois de la proportion d'œstrogènes de haute à faible puissance est présente chez les patients atteints de LED (**Cutolo, 2004**).

Les hommes et les femmes atteints de LED ont des niveaux réduits de testostérone. Des autoanticorps dirigés contre ER α sont présents chez 45% des patients atteints de LED, impliqués dans l'altération de l'homéostasie des lymphocytes T et contribuant à la maladie. Des niveaux élevés d'IFN- α sérique chez les patients atteints de LED sont associés à une activité de la maladie accrue. Il existe des rapports de thérapie à IFNs- α chez les patients en oncologie ou chez ceux traités pour une infection chronique par le virus de l'hépatite C, induisant l'apparition de LED (**Ronblom et al., 1990 ; Niewold et Swedler, 2005**).

Dans certains cas, l'arrêt de IFNs- α a amélioré la maladie, ce qui implique l'IFN- α comme facteur causal. Il a récemment été montré que l'IFN- α et l'IFN-g régulent les ER et une boucle régulatrice entre l'IFN et l'ER α a été proposée. Les membres de la famille p200 induits par l'IFN agissent comme des capteurs d'ADN cytosoliques et sont régulés par les hormones. L'œstrogène favorise l'activation des lymphocytes T chez les femmes atteintes de LED et amplifie les interactions T/B et la production d'autoanticorps (**Rider et al., 2001**).

Cependant, des données contradictoires compliquent le rôle des IFNs dans ce contexte. Les IFNs- α / β inhibent la sécrétion de cytokines Th2 en inhibant le facteur de transcription GATA3, ce qui devrait donc supprimer la production d'autoanticorps dans le LED (**Huber et al., 2010**). De plus, la déficience en œstrogène résultant de la ménopause chirurgicale augmente

le risque de développer un LED. Néanmoins, le ciblage thérapeutique des hormones est bénéfique dans le LED, soulignant les contributions du sexe dans cette maladie.

En conséquence, les patients atteints de LED développent des autoanticorps dirigés contre les facteurs nucléaires. L'incapacité à éliminer ou à traiter les cellules mourantes a été suggérée comme un mécanisme pathologique conduisant au LED et expliquant probablement la production accrue d'anticorps antinucléaires. Certes, les souris déficientes en apoptose développent des symptômes similaires à ceux du LED (**Takahashi et al., 1994 ; Watanabe et al., 1991**).

Les patients atteints de LED présentent des défauts à la fois dans la phagocytose et dans l'apoptose. Les neutrophiles des patients atteints de LED sont moins efficaces pour éliminer les cellules mourantes et les monocytes ont des niveaux réduits de CD44, impliqués dans le traitement des cellules apoptotiques. Il y a une phagocytose altérée par les macrophages dérivés de monocytes chez les patients atteints de LED.

De plus, des niveaux réduits de complément et une production de cytokines altérée ont été rapportés, contribuant probablement aux défauts des monocytes/macrophages (**Mor et al., 2003**).

Enfin, l'œstrogène augmente l'apoptose des macrophages par une augmentation de Fas L. Cependant, son effet sur les différentes lignées cellulaires varie, comme la survie accrue des lymphocytes T chez les patients atteints de LED en raison de niveaux réduits de Fas L. Globalement, l'exposition à l'œstrogène augmente les cellules apoptotiques et favorise la production d'anticorps chez les patients atteints de LED (**Kanda et al., 1999**).

2.2.2. Sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est principalement une maladie auto-immune médiée par les lymphocytes T, où l'organe cible est le système nerveux central (SNC). L'incidence de la SEP est de 2 à 3 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes. La majorité des patients atteints de SEP présentent une forme récurrente-rémittente de la maladie (RRMS). Chez environ 50% de ces patients, cela est suivi d'une progression vers une SEP progressive secondaire (SPMS). Chez un petit nombre de patients atteints de SEP progressive primaire (PPMS), il n'y a pas de rémission. Il est rapporté que l'incidence de la RRMS est plus élevée chez les femmes, mais que les symptômes (**Figure .6**), la sévérité et la progression de la maladie sont plus agressifs chez les hommes (**Runmarker et Andersen, 1993 ; Weinshenker et al., 1991**). Des données contradictoires indiquent que ce n'est pas le cas. Ces données paradoxales peuvent s'expliquer par l'âge de début de la maladie : les hommes ont tendance à avoir un début de maladie plus tardif et une progression plus rapide de la maladie. Quant aux femmes qui ont

une SEP à début tardif présentent un parcours de maladie similaire à celui des hommes à début tardif (Greer et McCombe, 2001).

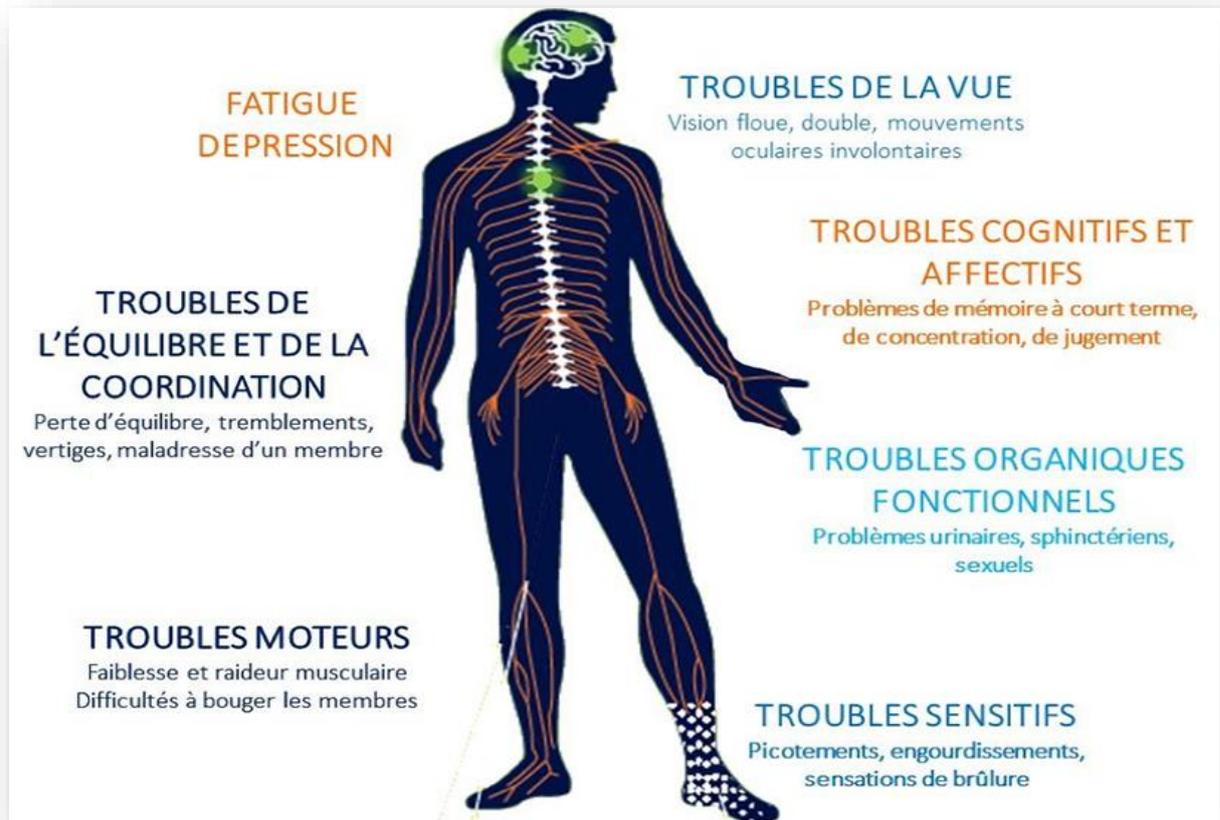


Figure 6 : Les symptômes de la sclérose en plaques [5]

De ce fait, les femmes atteintes de SEP présentent des réponses plus fortes des lymphocytes T aux antigènes myéliniques, et une production accrue de cytokines par les PBMC en réponse à la stimulation par les antigènes myéliniques (Moldovan *et al.*, 2008). Les hommes et les femmes atteints de SEP présentent des différences dans les profils d'expression génique. Chez les femmes, les liens génétiques avec la SEP, tels que l'association avec HLA DRB11501, sont plus forts. Le risque génétique est encore plus élevé chez les femmes porteuses à la fois de DRB11501 et du polymorphisme ER α 4, suggérant un rôle possible des œstrogènes dans la protection contre la SEP. (Mattila *et al.*, 2001).

En effet, les œstrogènes réduisent les symptômes et la gravité de la maladie dans le modèle murin de la SEP, l'EAE. Les résultats d'un essai clinique pilote de traitement oral à l'œstriol (E3) chez six femmes atteintes de RRMS et quatre atteintes de SPMS ont démontré que les patientes atteintes de RRMS avaient significativement moins de lésions cérébrales gadolinium-améliorantes sur IRM cérébrale mensuelle (Sicotte *et al.*, 2002).

Les effets bénéfiques des œstrogènes dans la SEP ont été liés à une diminution de la sécrétion de la métalloprotéinase matricielle MMP-9.

Cependant, l'utilisation de la thérapie hormonale substitutive n'a pas été efficace dans la modulation de l'évolution de la SEP, probablement en raison de la faible dose d'œstrogène, inférieure aux niveaux chez les femmes pendant la grossesse (**Greer et McCombe, 2011**).

L'administration de testostérone chez les patients masculins atteints de SEP a montré certains avantages, en retardant la progression de la maladie, en réduisant le pourcentage de cellules CD4 dans les PBMC et en augmentant la production de TGF- β par les PBMC. Les fluctuations hormonales dans le cycle menstruel affectent les rechutes de la SEP. Pendant la phase lutéale prémenstruelle, les symptômes peuvent s'aggraver, et des augmentations des lésions gadolinium-améliorantes sur IRM ont été identifiées chez les femmes pendant la phase lutéale de leur cycle menstruel (**Confavreux et al., 1998**).

Pendant la grossesse, les femmes ont moins de rechutes, avec plus de rechutes post-partum. Une explication des moins de rechutes observées pendant la grossesse peut résider dans une augmentation des niveaux d'IL-10 immunosuppressive au troisième trimestre et un déséquilibre de type Th2 dans la production et les réponses cytokiniques. Les rechutes post-partum peuvent être associées à une production accrue d'IL-8. Il y a eu des tentatives pour réduire les rechutes post-partum avec un traitement par IVIG, avec des résultats variables, et un essai en cours de thérapie par progestérone et estriol dans la SEP attend sa conclusion (**Vukusic et al., 2009**).

Les immunothérapies actuelles pour la sclérose en plaques (SEP) impliquent l'utilisation de l'IFN- β et de l'acétate de glatiramère en tant qu'immunosuppresseurs, avec des différences présumées dans les résultats entre les femmes et les hommes. Une analyse post-commercialisation des effets du sexe sur la réponse à la thérapie par IFN β dans une cohorte de patients atteints de SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) a révélé que les hommes présentaient un risque significativement plus faible de première rechute mais un risque plus élevé de progression que les femmes (**Trojano et al., 2009**).

Ces résultats différentiels dépendaient de l'âge au début du traitement et du nombre d'attaques de SEP avant le traitement. En revanche, l'analyse des résultats dans une cohorte de patients atteints de SEP secondairement progressive (SEP-SP) a identifié que les femmes sous traitement par IFN- β progressaient plus lentement que les hommes. L'analyse des différences basées sur le sexe dans la réponse au traitement par acétate de glatiramère dans la SEP primaire progressive (SEP-PP) a révélé que les hommes connaissaient moins de progression et de handicap que les femmes (**Wolinsky et al., 2009**).

Des études utilisant le modèle EAE de la SEP démontrent que le traitement des souris par estriol ou estradiol module les populations de cellules immunitaires. Comme décrit ci-dessus, les effets des œstrogènes comprennent une augmentation de l'expression de PD-L1 sur les cellules B, des diminutions de la production d'IL-17 et la modulation des nombres de cellules T régulatrices et/ou de leur capacité suppressive.

De plus, la fonction des cellules dendritiques est modulée par l'estriol, induisant un phénotype tolérogène qui confère une protection contre l'EAE (**Papenfuss et al., 2011**).

Étant donné que les traitements actuels de la SEP sont associés à une réduction de l'étendue des lésions inflammatoires identifiées par IRM et à des diminutions des rechutes cliniques, les effets sur le handicap ont été décevants. En effet, plusieurs essais visant à évaluer les bénéfices thérapeutiques potentiels du traitement par les œstrogènes sont en cours, conscients des différences entre les sexes observées dans la SEP.

2.2.3. Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune chronique, progressive et récidivante, affectant environ 1% de la population adulte. L'inflammation chronique entraîne la destruction osseuse et cartilagineuse. Les sites principaux de dommages tissulaires sont les articulations (**Figure .7**), mais des manifestations extra-articulaires surviennent également : la fibrose pulmonaire ou l'athérosclérose, qui sont une source significative de mortalité dans la PR (**Turesson et al., 2002 ; Gabriel et al., 2003**).



Figure : Principales articulations touchées par la polyarthrite rhumatoïdes [6]

Les femmes sont 2 à 3 fois plus susceptibles de développer une PR que les hommes, avec des preuves accumulées que l'incidence de la PR chez les femmes est en augmentation. En conséquence, les femmes atteintes de PR présentent un cours de maladie plus agressif avec

des scores de maladie plus élevés que les hommes. Une analyse transversale d'une grande cohorte de patients atteints de PR a révélé que les femmes avaient une progression trois fois plus rapide de l'incapacité que leurs homologues masculins (**Iikuni et al., 2009**).

Remarquablement, pendant la grossesse et lors de l'utilisation de contraceptifs oraux, les patients atteints de PR signalent une rémission de la maladie. Après l'accouchement, la PR est souvent exacerbée.

Contrairement au lupus érythémateux disséminé (LED), la PR est plus prévalente chez les femmes ménopausées, avec un pic d'incidence observé à la ménopause. Des polymorphismes dans le récepteur des œstrogènes alpha (ER α) ont été liés à l'âge de début de la PR, et un polymorphisme dans le récepteur des œstrogènes bêta (ER β) peut être associé à la sévérité de la PR et à la prévalence féminine. Dans l'ensemble, ces données suggèrent que les hormones sont protectrices dans la PR (**Dziedziejko et al., 2011**).

En utilisant un modèle murin de PR induit par le collagène, les traitements à l'estradiol ou à un agoniste de l'ER α suppriment la progression de la maladie, en partie attribuable à une réduction des niveaux d'IL-6. Pourtant, le rôle des œstrogènes dans la PR est controversé, car des effets à la fois pro-inflammatoires et anti-inflammatoires ont été rapportés. Un certain nombre d'essais contrôlés randomisés ont été menés pour évaluer les effets de la thérapie de remplacement hormonal sur la sévérité et la progression de la PR chez les femmes ménopausées.

Dans quatre des six études, des effets bénéfiques ont été attribués à la thérapie œstrogénique. Pourtant, des niveaux élevés d'estradiol 17-b circulant sont retrouvés chez les patients atteints de PR de longue durée par rapport aux individus en bonne santé, et un estradiol 17-b élevé dans le liquide synovial des articulations atteintes de PR par rapport aux articulations touchées par l'ostéoarthrite (**Rovensky et al., 2005**). Une explication de l'augmentation de l'estradiol circulant pourrait donc être la conséquence de cytokines pro-inflammatoires stimulant l'activité périphérique de l'aromatase pour convertir les androgènes en œstrogènes.

Dans la périphérie, les œstrogènes sont convertis en différents métabolites pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Les métabolites d'œstrogènes induisent la prolifération des monocytes, par conséquent, les monocytes activés par les œstrogènes peuvent contribuer à l'hyperplasie synoviale et à l'inflammation dans les articulations touchées (**Fairweather et al., 2008**). À noter, au moins deux études cliniques pour évaluer les effets de la thérapie avec des agonistes de l'ER α ou de l'ER β dans la PR n'ont montré aucune efficacité clinique. Les androgènes exercent apparemment des effets anti-inflammatoires et les hommes atteints de PR ont des niveaux bas de testostérone. En complément, les hommes présentant des niveaux

sériques bas de cortisol et de testostérone ont un risque accru de développer une PR. La thérapie à la testostérone chez les patients masculins atteints de PR a rencontré un succès limité, avec une réduction du nombre d'articulations touchées (**Cutolo et al., 1991**). Les patients atteints de PR juvénile ont des niveaux réduits d'androgènes adrénaliens dans leur sérum et leurs articulations. Notamment, la thérapie anti-TNF chez les patients atteints de PR augmente les niveaux sériques de déhydroépiandrostérone (DHEA) sans affecter les niveaux de testostérone (**Ernestam et al., 2007**). Une thérapie androgénique adjuvante chez les femmes ménopausées atteintes de PR a été rapportée pour entraîner des améliorations cliniquement pertinentes, mais les préoccupations liées aux effets indésirables cardiovasculaires indésirables s'opposent à cette thérapie (**Booji et al., 1996**).

3. Effets des thérapies hormonales

Il existe l'utilisation de thérapies hormonales permettant d'avoir un impact sur les maladies auto-immunes de différentes manières. Certaines hormones, telles que les corticostéroïdes et les hormones thyroïdiennes, sont couramment utilisées pour traiter les maladies auto-immunes en modulant la réponse inflammatoire du système immunitaire (**Cutolo et al., 2004**).

Par exemple, les corticostéroïdes comme la prednisone sont souvent prescrits pour réduire l'inflammation et les symptômes des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus. Les hormones thyroïdiennes peuvent être utilisées pour traiter les troubles thyroïdiens auto-immuns tels que la maladie de Basedow (**Bouillon et al., 2017**).

Cependant, il est important de noter que l'utilisation à long terme de certaines thérapies hormonales peut avoir des effets secondaires significatifs, tels que l'ostéoporose, la prise de poids et la suppression du système immunitaire.

Il est recommandé de consulter un médecin spécialiste avant d'entreprendre une thérapie hormonale pour une maladie auto-immune, afin de déterminer la meilleure approche de traitement en fonction de chaque cas individuel (**Ronda et al., 2019**).

Conclusion

Conclusion

Les hormones sexuelles ont un impact significatif sur le système immunitaire et peuvent influencer la survenue de maladies auto-immunes. Les œstrogènes, en particulier, semblent jouer un rôle important dans la pathogenèse de certaines maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux systémique, en augmentant le risque de maladie chez les femmes prédisposées génétiquement. Les œstrogènes peuvent augmenter la réponse immunitaire, favoriser la différenciation des lymphocytes T CD4 auxiliaires et la survie des lymphocytes B autoréactifs, ce qui peut contribuer à l'expression de la maladie. En revanche, la progestérone peut réduire le risque de lupus érythémateux systémique en contrecarrant les effets des œstrogènes. Les hormones sexuelles féminines peuvent également influencer la réponse immunitaire en modulant l'expression de gènes impliqués dans la réponse immunitaire et en régulant la différenciation des lymphocytes T et B. Les différences hormonales entre les sexes peuvent expliquer pourquoi les femmes sont plus fréquemment touchées par les maladies auto-immunes.

*Référence
Bibliographique*

Référence Bibliographique

A

- Abid. M, Ayadi. H, Chabchoub. G, Maalej. A, Mnif.M, Charfi. N.** (2006). Étude épidémiologique des maladies auto-immunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. *Annales d'Endocrinologie*. 67:591-595.
- Ackerman, L. S.** (2006). Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Archives of Dermatology*, 142(3), 371-376.
- Aerts, J. L., Christiaens, M. R., & Vandekerckhove, P.** (2002). Evaluation of progesterone receptor expression in eosinophils using real-time quantitative PCR. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1571(3), 167-172.
- Almeida Gonzalez, D., De León, A. C., Pérez, M. C. R., Fuentes, R. C., Jaime, A. A., Coello, S. D., ... & Díaz, B. B.** (2008). Inverse association between obesity and antinuclear antibodies in women. *The Journal of Rheumatology*, 35(12), 2449-2451.
- Ansar AS, Penhale WJ, Talal N.** (1985). Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol*;121:531–51
- Asai, K., Hiki, N., Mimura, Y., Ogawa, T., Unou, K., & Kaminishi, M.** (2001). Gender differences in cytokine secretion by human peripheral blood mononuclear cells: role of estrogen in modulating LPS-induced cytokine secretion in an ex vivo septic model. *Shock*, 16(5), 340-343.
- Attal, J.** (2012). Approche diagnostique des maladies auto-immune en soins primaires (Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, Université de Limoges, France) ; 107p.
- Auerbach, L., Hafner, T., Huber, J. C., & Panzer, S.** (2002). Influence of low-dose oral contraception on peripheral blood lymphocyte subsets at particular phases of the hormonal cycle. *Fertility and sterility*, 78(1), 83-89.

B

- Badpa, M., Wolf, K., Schneider, A., Winkler, C., Haupt, F., Peters, A., & Ziegler, A. G.** (2022). Association of long-term environmental exposures in pregnancy and early life with islet autoimmunity development in children in Bavaria, Germany. *Environmental Research*, 212, 113503.
- Baillargeon, J., Kuo, Y. F., Westra, J. R., Urban, R. J., Goodwin, J. S.** (2018). Testosterone prescribing in the United States, 2002-2016. *Jama*, 320(2), 200-202.

- Beagley, K. W., & Gockel, C. M.** (2003). Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 38(1), 13-22.
- Beato, M., & Klug, J.** (2000). Steroid hormone receptors: an update. *Human reproduction update*, 6(3), 225-236.
- Békési, G., Kakucs, R., Várbió, S., Rácz, K., Sprintz, D., Fehér, J., & Székács, B.** (2000). In vitro effects of different steroid hormones on superoxide anion production of human neutrophil granulocytes. *Steroids*, 65(12), 889-894.
- Booji, A., Biewenga-Booji, C. M., Huber-Bruning, O., Cornelis, C., Jacobs, J. W., & Bijlsma, J. W.** (1996). Androgens as adjuvant treatment in postmenopausal female patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 55(11), 811-815.
- Borzychowski, A. M., Croy, B. A., Chan, W. L., Redman, C. W., & Sargent, I. L.** (2005). Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells. *European journal of immunology*, 35(10), 3054-3063.
- Bouillon, R., Almeida, M., Laurent, M. R., Dubois, V., Claessens, F., O'Brien, C. A.,... & Manolagas, S. C.** (2017). Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*, 97(1), 135-187.
- Bouman, A., Heineman, M. J., & Faas, M. M.** (2005). Sex hormones and the immune response in humans. *Human reproduction update*, 11(4), 411-423.
- Bouman, A., Heineman, M. J., & Faas, M. M.** (2005). Sex hormones and the immune response in humans. *Human reproduction update*, 11(4), 411-423.
- Bouman, A., Schipper, M., Heineman, M. J., & Faas, M. M.** (2004). Gender difference in the non-specific and specific immune response in humans. *American Journal of Reproductive Immunology*, 52(1), 19-26.
- Brix, T. H., Knudsen, G. P. S., Kristiansen, M., Kyvik, K. O., Ørstavik, K. H., & Hegedüs, L.** (2005). High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(11), 5949-5953.
- Brooks-Asplund, E. M., Tupper, C. E., Daun, J. M., Kenney, W. L., & Cannon, J. G.** (2002). Hormonal modulation of interleukin-6, tumor necrosis factor and associated receptor secretion in postmenopausal women. *Cytokine*, 19(4), 193-200.

Bynoe, M. S., Grimaldi, C. M., & Diamond, B. (2000). Estrogen up-regulates Bcl-2 and blocks tolerance induction of naive B cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(6), 2703-2708.

C

Carrel, L., & Willard, H. F. (2005). X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature*, 434(7031), 400-404.

Cassidy, R. A. (2003). Influence of steroids on oxidant generation in activated human granulocytes and mononuclear leukocytes. *Shock*, 20(1), 85-90.

Chabchoub, G., Mnif, M., Maalej, A., Charfi, N., Ayadi, H., & Abid, M. (2006, December). Étude épidémiologique des maladies autoimmunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 67, No. 6, pp. 591-595). Elsevier Masson.

Cioffi, M., Esposito, K., Vietri, M. T., Gazzo, P., D'Auria, A., Ardovino, I., ... & Molinari, A. M. (2002). Cytokine pattern in postmenopause. *Maturitas*, 41(3), 187-192.

Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M. M., Cortinovis-Tourniaire, P., Moreau, T., & Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. (1998). Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 339(5), 285-291.

Crispín, J. C., Liossis, S. N. C., Kis-Toth, K., Lieberman, L. A., Kyttaris, V. C., Juang, Y. T., & Tsokos, G. C. (2010). Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends in molecular medicine*, 16(2), 47-57.

Cutolo, M. (2004). Estrogen metabolites: increasing evidence for their role in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 31(3), 419-421.

Cutolo, M., Balleari, E., Giusti, M., Intra, E., & Accardo, S. (1991). Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 34(1), 1-5.

Cutolo, M., Capellino, S., Sulli, A., Seriola, B., Secchi, M. E., Villaggio, B., & Straub, R. H. (2006). Estrogens and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1089(1), 538-547.

Cutolo, M., Capellino, S., Montagna, P., Villaggio, B., Seriola, B., Brizzolara, R., & Sulli, A. (2004). Sex hormone metabolism and autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 3(5), 403-409.

Cutolo, M., Sulli, A., Capellino, S., Villaggio, B., Montagna, P., Seriola, B., & Straub, R. H. (2004). Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*, 13(9), 635-638.

Cutolo, M., Sulli, A., Serio, B., Accardo, S., & Masi, A. T. (1995). Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clinical and experimental rheumatology*, 13(2), 217-226.

D

Delpy, L., Douin-Echinard, V., Garidou, L., Bruand, C., Saoudi, A., Guery JC. (2005). Estrogen enhances susceptibility to experimental autoimmune myasthenia gravis by promoting type 1-polarized immune responses. *Journal of Immunology*, 175:5050–5057.

Douin-Echinard, V., Laffont, S., Seillet, C., Delpy, L., Krust, A., Chambon, P., ... & Guéry, J. C. (2008). Estrogen receptor α , but not β , is required for optimal dendritic cell differentiation and CD40-induced cytokine production. *The Journal of Immunology*, 180(6), 3661-3669.

Dziedziejko, V., Kurzawski, M., Safranow, K., Chlubek, D., & Pawlik, A. (2011). The effect of ESR1 and ESR2 gene polymorphisms on the outcome of rheumatoid arthritis treatment with leflunomide. *Pharmacogenomics*, 12(1), 41-47.

E

Ernestam, S., Hafström, I., Werner, S., Carlström, K., & Tengstrand, B. (2007). Increased DHEAS levels in patients with rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor antagonists: evidence for improved adrenal function. *The Journal of Rheumatology*, 34(7), 1451-1458.

F

Fairweather, D., Frisancho-Kiss, S., & Rose, N. R. (2008). Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *The American journal of pathology*, 173(3), 600-609.

Flynn, L., Byrne, B., Carton, J., O'farrelly, C., Kelehan, P., & O'herlihy, C. (2000). Menstrual cycle dependent fluctuations in NK and T-lymphocyte subsets from non-pregnant human endometrium. *American journal of reproductive immunology*, 43(4), 209-217.

Fukuda, J., Nasu, K., Sun, B., Shang, S., Kawano, Y., & Miyakawa, I. (2003). Effects of leptin on the production of cytokines by cultured human endometrial stromal and epithelial cells. *Fertility and sterility*, 80, 783-787.

G

- Gabriel, S. E., Crowson, C. S., Kremers, H. M., Doran, M. F., Turesson, C., O'Fallon, W. M., & Matteson, E. L.** (2003). Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis & Rheumatism*, 48(1), 54-58.
- García-Durán, M., de Frutos, T., Díaz-Recasens, J., García-Gálvez, G., Jiménez, A., Montón, M., ... & López-Farré, A.** (1999). Estrogen stimulates neuronal nitric oxide synthase protein expression in human neutrophils. *Circulation research*, 85(11), 1020-1026.
- Garrett, R.H., Grisham, C.M.** (2000). Biochimie. Paris, De Boeck Université, 1254p.
- Gazzerro, P., D'Auria, A., Cioffi, M., Esposito, K., Vietri, M. T., Ardovino, I., ... & Molinari, A. M.** (2002). Cytokine pattern in postmenopause. *Maturitas*, 41(3), 187-192.
- Géraud, G., Donnet, A.** (2013). Migraine et hypothalamus. *Rev Neurol*; 169: pp. 372–379.
- Gershwin, M. E., Selmi, C., Worman, H. J., Gold, E. B., Watnik, M., Utts, J., ... & USA PBC Epidemiology Group.** (2005). Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology*, 42(5), 1194-1202.
- Gershwin, M. E., Selmi, C., Worman, H. J., Gold, E. B., Watnik, M., Utts, J., ... & USA PBC Epidemiology Group.** (2005). Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology*, 42(5), 1194-1202.
- Gilmore, W., Weiner, L. P., & Correale, J.** (1997). Effect of estradiol on cytokine secretion by proteolipid protein-specific T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 158(1), 446-451.
- Giron-Gonzalez, J. A., Moral, F. J., Elvira, J., Garcia-Gil, D., Guerrero, F., Gavilan, I., & Escobar, L.** (2000). Consistent production of a higher TH1: TH2 cytokine ratio by stimulated T cells in men compared with women. *European journal of endocrinology*, 143(1), 31-36.
- Gleicher, N., & Barad, D. H.** (2007). Gender as risk factor for autoimmune diseases. *Journal of autoimmunity*, 28(1), 1-6.
- González, D., De León, A. C., Pérez, M. C. R., Fuentes, R. C., Jaime, A. A., Coello, S. D., ... & Díaz, B. B.** (2008). Inverse association between obesity and antinuclear antibodies in women. *The Journal of Rheumatology*, 35(12), 2449-2451.
- Greenblatt, R. B., Gambrell Jr, R. D., & Stoddard, L. D.** (1982). The protective role of progesterone in the prevention of endometrial cancer. *Pathology-Research and Practice*, 174(3), 297-318.

- Greer, J. M., & McCombe, P. A.** (2011). Role of gender in multiple sclerosis: clinical effects and potential molecular mechanisms. *Journal of neuroimmunology*, 234(1-2), 7-18.
- Greer, J. M., McCombe, P. A., & Mackay, I. R.** (2009). Sexual dimorphism in autoimmune disease. *Current molecular medicine*, 9(9), 1058-1079.
- Grimaldi, C. M., Cleary, J., Dagtas, A.S., Moussai, D., Diamond, B.** (2002). Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *J ClinInvest*; 109:1625–1633.
- Grimaldi, C. M., Jeganathan, V., & Diamond, B.** (2006). Hormonal regulation of B cell development: 17 β -estradiol impairs negative selection of high-affinity DNA-reactive B cells at more than one developmental checkpoint. *The Journal of Immunology*, 176(5), 2703-2710.
- Grimaldi, C. M., Michael, D. J., & Diamond, B.** (2001). Cutting edge: expansion and activation of a population of autoreactive marginal zone B cells in a model of estrogen-induced lupus. *The Journal of Immunology*, 167(4), 1886-1890.
- Guéry, J. C.** (2012). Œstrogènes et maladies autoimmunes inflammatoires. *Revue du rhumatisme (Ed. Française)*, 79.

H

- Hedger, M. P., & de Kretser, D. M.** (2000). Leydig cell function and its regulation. *The genetic basis of male infertility*, 69-110.
- Heldring, N., Pike, A., Andersson, S., Matthews, J., Cheng, G., Hartman, J., ... & Gustafsson, J. A.** (2007). Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiological reviews*, 87(3), 905-931.
- Hsueh, A. J. W., Bouchard, P., & Ben-Shlomo, I.** (2005). Hormonology: a genomic perspective on hormonal research. *Journal of endocrinology*, 187(3), 333-338.
- Huber, J. P., Ramos, H. J., Gill, M. A., & Farrar, J. D.** (2010). Cutting edge: Type I IFN reverses human Th2 commitment and stability by suppressing GATA3. *The Journal of Immunology*, 185(2), 813-817.
- Hughes, G. C.** (2012). Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*, 11(6-7), A502-A514.
- Hugo, M.** (2006). Le Role De L'autoantigène dans les maladies Auto-Immunes : Etude de la desmogleine 1 au cours des penphigus [Thèse de Doctorat, Spécialité : Immunologie]. *Université de Rouen*.

I

- Iikuni, N., Sato, E., Hoshi, M., Inoue, E., Taniguchi, A., Hara, M., ... & Yamanaka, H.** (2009). The influence of sex on patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *The Journal of rheumatology*, 36(3), 508-511.
- Invernizzi, P., Miozzo, M., Battezzati, P. M., Bianchi, I., Grati, F. R., Simoni, G., ... & Podda, M.** (2004). Frequency of monosomy X in women with primary biliary cirrhosis. *The Lancet*, 363(9408), 533-535.
- Invernizzi, P., Miozzo, M., Selmi, C., Persani, L., Battezzati, P. M., Zuin, M., ... & Podda, M.** (2005). X chromosome monosomy: a common mechanism for autoimmune diseases. *The journal of immunology*, 175(1), 575-578.
- Invernizzi, P., Miozzo, M., Selmi, C., Persani, L., Battezzati, P. M., Zuin, M., ... & Podda, M.** (2005). X chromosome monosomy: a common mechanism for autoimmune diseases. *The journal of immunology*, 175(1), 575-578.

K

- Kamada, M., Irahara, M., Maegawa, M., Ohmoto, Y., Murata, K., Yasui, T., ... & Aono, T.** (2001). Transient increase in the levels of T-helper 1 cytokines in postmenopausal women and the effects of hormone replacement therapy. *Gynecologic and obstetric investigation*, 52(2), 82-88.
- Kamada, M., Irahara, M., Maegawa, M., Yasui, T., Yamano, S., Yamada, M., ... & Aono, T.** (2001). B cell subsets in postmenopausal women and the effect of hormone replacement therapy. *Maturitas*, 37(3), 173-179.
- Kanda, N., Tsuchida, T., & Tamaki, K.** (1999). Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 42(2), 328-337.
- Kaufman, J. M., & Vermeulen, A.** (2005). The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine reviews*, 26(6), 833-876.
- Kavanaugh, A., Tomar, R., Reveille, J., Solomon, D. H., & Homburger, H. A.** (2000). Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 124(1), 71-81.

- Klein, R. S., Izikson, L., Means, T., Gibson, H. D., Lin, E., Sobel, R. A., ... & Luster, A. D. (2004).** IFN-inducible protein 10/CXC chemokine ligand 10-independent induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*, 172(1), 550-559.
- Klein, R. S., Izikson, L., Means, T., Gibson, H. D., Lin, E., Sobel, R. A., ... & Luster, A. D. (2004).** IFN-inducible protein 10/CXC chemokine ligand 10-independent induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*, 172(1), 550-559.
- Klinger, G., Gräser, T., Mellinger, U., Moore, C., Vogelsang, H., Groh, A., ... & Klinger, G. (2000).** A comparative study of the effects of two oral contraceptives containing dienogest or desogestrel on the human immune system. *Gynecological endocrinology*, 14(1), 15-24.
- Kovats, S. (2015).** Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cellular immunology*, 294(2), 63-69.

L

- Latham, K. A., Zamora, A., Drought, H., Subramanian, S., Matejuk, A., Offner, H., & Rosloniec, E. F. (2003).** Estradiol treatment redirects the isotype of the autoantibody response and prevents the development of autoimmune arthritis. *The Journal of Immunology*, 171(11), 5820-5827.
- Lemieux, C. (2005).** Les oestrogènes, leurs récepteurs et leurs actions. Mémoires et thèses électroniques
- Lockshin, M. D. (2006)** Sex differences in autoimmune disease. *Lupus* ;15(11):753–756.

M

- Marieb, E.N. (2005).** Anatomie et physiologie humaine (p. 503-546; 621-662; 1095-1142). St-Laurent: Éditions du Renouveau Pédagogique Inc. (3e éd.).
- Martín-Millán, M., Castañeda, S. (2013).** Estrogens, osteoarthritis and inflammation. *Joint Bone Spine*, 80(4), 368-373.
- Matalka, K. Z. (2003).** The effect of estradiol, but not progesterone, on the production of cytokines in stimulated whole blood, is concentrationdependent. *Neuroendocrinol Lett*, 24:185–91.
- Mattila, K. M., Luomala, M., Lehtimäki, T., Laippala, P., Koivula, T., & Elovaara, I. (2001).** Interaction between ESR1 and HLA-DR2 may contribute to the development of MS in women. *Neurology*, 56(9), 1246-1247.

- McKay, L. I., & Cidlowski, J. A.** (1999). Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor- κ B and steroid receptor-signaling pathways. *Endocrine reviews*, 20(4), 435-459.
- McMurray, R. W.** (2001). Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. *International immunopharmacology*, 1(6), 995-1008.
- McMurray, R. W., Suwannaroj, S., Ndebele, K., & Jenkins, J. K.** (2001). Differential effects of sex steroids on T and B cells: modulation of cell cycle phase distribution, apoptosis and bcl-2 protein levels. *Pathobiology*, 69(1), 44-58.
- Medina, K. L., & Kincade, P. W.** (1994). Pregnancy-related steroids are potential negative regulators of B lymphopoiesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(12), 5382-5386.
- Medina, K. L., Garrett, K. P., Thompson, L. F., Rossi, M. I. D., Payne, K. J., & Kincade, P. W.** (2001). Identification of very early lymphoid precursors in bone marrow and their regulation by estrogen. *Nature immunology*, 2(8), 718-724.
- Milkiewicz, P., Heathcote, J., Jaeschke, H., Mullen, K., & Moradpour, D.** (2004). Can Turner syndrome teach us about the pathogenesis of chronic cholestasis?. *Hepatology*, 40(5), 1226-1228.
- Miozzo, M., Selmi, C., Gentilin, B., Grati, F. R., Sirchia, S., Oertelt, S., ... & Invernizzi, P.** (2007). Preferential X chromosome loss but random inactivation characterize primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 46(2), 456-462.
- Moldovan, I. R., Cotleur, A. C., Zamor, N., Butler, R. S., & Pelfrey, C. M.** (2008). Multiple sclerosis patients show sexual dimorphism in cytokine responses to myelin antigens. *Journal of neuroimmunology*, 193(1-2), 161-169.
- Mor, G., Sapi, E., Abrahams, V. M., Rutherford, T., Song, J., Hao, X. Y., ... & Kohen, F.** (2003). Interaction of the estrogen receptors with the Fas ligand promoter in human monocytes. *The Journal of Immunology*, 170(1), 114-122.
- Mor, G., Sapi, E., Abrahams, V. M., Rutherford, T., Song, J., Hao, X. Y., ... & Kohen, F.** (2003). Interaction of the estrogen receptors with the Fas ligand promoter in human monocytes. *The Journal of Immunology*, 170(1), 114-122.
- Mouat, I. C., Goldberg, E. M., & Horwitz, M. S.** (2022). Age-associated B cells in autoimmune diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*; 79(8): 402-413.

- Nahmias, A. J., Schollin, J., & Abramowsky, C.** (2011). Evolutionary–developmental perspectives on immune system interactions among the pregnant woman, placenta, and fetus, and responses to sexually transmitted infectious agents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1230(1), 25-47.
- Nalbandian, G., & Kovats, S.** (2005). Understanding sex biases in immunity: effects of estrogen on the differentiation and function of antigen-presenting cells. *Immunologic research*, 31, 91-106.
- Niewold, T. B., & Swedler, W. I.** (2005). Systemic lupus erythematosus arising during interferon-alpha therapy for cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C. *Clinical rheumatology*, 24, 178-181.

O

- Orbach, H., Shelly, S., Boaz, M.** (2012). Prolactin and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 11(6-7), A465-A470.
- Orbach, H., & Shoenfeld, Y.** (2007). Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*, 6(8), 537-542.
- Orbach, H., & Shoenfeld, Y.** (2007). Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*, 6(8), 537-542.. human monocytes. *J Immunol* 2003;170:114–22.
- Ortona, E., Pierdominici, M., Maselli, A., Veroni, C., Aloisi, F., & Shoenfeld, Y.** (2016). Sex-based differences in autoimmune diseases. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 52(2), 205-212.
- Østensen, M.** (1999). Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 876(1), 131-144.
- Özbalkan, Z., Bağışlar, S., Kiraz, S., Akyerli, C. B., Özer, H. T., Yavuz, Ş., ... & Özçelik, T.** (2005). Skewed X chromosome inactivation in blood cells of women with scleroderma. *Arthritis & Rheumatism*, 52(5), 1564-1570.
- Özbalkan, Z., Bağışlar, S., Kiraz, S., Akyerli, C. B., Özer, H. T., Yavuz, Ş., ... & Özçelik, T.** (2005). Skewed X chromosome inactivation in blood cells of women with scleroderma. *Arthritis & Rheumatism*, 52(5), 1564-1570.

P

- Papenfuss, T. L., Powell, N. D., McClain, M. A., Bedarf, A., Singh, A., Gienapp, I. E., ... & Whitacre, C. C.** (2011). Estriol generates tolerogenic dendritic cells in vivo that protect against autoimmunity. *The Journal of Immunology*, 186(6), 3346-3355.
- Phiel, K. L., Henderson, R. A., Adelman, S. J., Elloso, M. M.** (2005). Differential estrogen receptor gene expression in human peripheral blood mononuclear cell populations. *Immunology letters*, 97(1), 107-113.
- Piccinni, M. P., Giudizi, M. G., Biagiotti, R., Beloni, L., Giannarini, L., Sampognaro, S., ... & Livi, C.** (1995). Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 155(1), 128-133.
- Polan, M. L., Loukides, J. A., & Honig, J.** (1994). Interleukin-1 in human ovarian cells and in peripheral blood monocytes increases during the luteal phase: evidence for a midcycle surge in the human. *American journal of obstetrics and gynecology*, 170(4), 1000-1007.
- Posma, E., Moes, H., Heineman, M. J., & Faas, M. M.** (2004). The effect of testosterone on cytokine production in the specific and non-specific immune response. *American Journal of Reproductive Immunology*, 52(4), 237-243.

Q

- Quintero, O. L., Amador-Patarroyo, M. J., Montoya-Ortiz, G., Rojas-Villarraga, A., & Anaya, J. M.** (2012). Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, 38(2-3), J109-J119.

R

- Rachon, D., Mysliwska, J., Suchecka-Rachon, K., Wieckiewicz, J., & Mysliwski, A.** (2002). Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *Journal of Endocrinology*, 172(2), 387-396.
- Raghupathy, R.** (1998). Hormones in the immune system and their possible role in autoimmunity. *Hormone Research*, 50(2), 131-143.
- Ranke, M. B., & Saenger, P.** (2001). Turner's syndrome. *The Lancet*, 358(9278), 309-314.
- Rider, V. I. R. G. I. N. I. A., Jones, S. T. E. P. H. A. N. I. E., Evans, M. A. R. I. L. Y. N., Bassiri, H. A. L. A., Afsar, Z. O. K. A., & Abdou, N. I.** (2001). Estrogen increases CD40 ligand expression in T cells from women with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 28(12), 2644-2649.

- Rider, V., & Abdou, N. I.** (2001). Gender differences in autoimmunity: molecular basis for estrogen effects in systemic lupus erythematosus. *International immunopharmacology*, *1*(6), 1009-1024.
- Rogers, A., & Eastell, R.** (2001). The effect of 17 β -estradiol on production of cytokines in cultures of peripheral blood. *Bone*, *29*(1), 30-34.
- Ronda, N., Zimetti, F., Adorni, M. P., Palumbo, M., Karpouzas, G. A., & Bernini, F.** (2023). Role of Lipoprotein Levels and Function in Atherosclerosis Associated with Autoimmune Rheumatic Diseases. *Rheumatic Disease Clinics*, *49*(1), 151-163.
- Rönblom, L. E., Alm, G. V., & Öberg, K. E.** (1990). Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon- α treatment in a patient with a malignant carcinoid tumour. *Journal of internal medicine*, *227*(3), 207-210.
- Rotondi, M., Falorni, A., De Bellis, A., Laureti, S., Ferruzzi, P., Romagnani, P., ... & Serio, M.** (2005). Elevated serum interferon- γ -inducible chemokine-10/CXC chemokine ligand-10 in autoimmune primary adrenal insufficiency and in vitro expression in human adrenal cells primary cultures after stimulation with proinflammatory cytokines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(4), 2357-2363.
- Rovensky, J., Kvetnansky, R., Radikova, Z., Imrich, R., Greguska, O., Vigas, M., & Macho, L.** (2005). Hormone concentrations in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, *23*(3), 292-6.
- Runmarker, B., & Andersen, O.** (1993). Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*, *116*(1), 117-134.

S

- Saha, S., Tieng, A., Pepeljugoski, K. P., Zandann-Goddard, G., & Peeva, E.** (2011). Prolactin, systemic lupus erythematosus, and autoreactive B cells: lessons learnt from murine models. *Clinical reviews in allergy & immunology*, *40*, 8-15.
- Sakai, M., Shiozaki, A., Sasaki, Y., Yoneda, S., & Saito, S.** (2004). The ratio of interleukin (IL)-18 to IL-12 secreted by peripheral blood mononuclear cells is increased in normal pregnant subjects and decreased in pre-eclamptic patients. *Journal of reproductive immunology*, *61*(2), 133-143.
- Sargent, I. L., Borzychowski, A. M., & Redman, C. W.** (2006). NK cells and human pregnancy—an inflammatory view. *Trends in immunology*, *27*(9), 399-404.
- Schulze, C.** (1984). Sertoli cells and Leydig cells in man.. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 1984. 1988: p. 1-104.

- Servettaz, A., Lelièvre, J.-D., Sabilia J.** (2018). *Immunopathologie*. Ed Elsevier Masson ; 360p.
- Shames, R. S.** (2002). Gender differences in the development and function of the immune system. *Journal of Adolescent Health, 30*(4), 59-70.
- Sicotte, N. L., Liva, S. M., Klutch, R., Pfeiffer, P., Bouvier, S., Odesa, S., ... & Voskuhl, R. R.** (2002). Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estradiol. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 52*(4), 421-428.
- Siracusa, M. C., Overstreet, M. G., Housseau, F., Scott, A. L., & Klein, S. L.** (2008). 17 β -estradiol alters the activity of conventional and IFN-producing killer dendritic cells. *The Journal of Immunology, 180*(3), 1423-1431.
- Stefano, G. B., Prevot, V., Beauvillain, J. C., Fimiani, C., Welters, I., Cadet, P., ... & Bilfinger, T. V.** (1999). Estradiol coupling to human monocyte nitric oxide release is dependent on intracellular calcium transients: evidence for an estrogen surface receptor. *The Journal of Immunology, 163*(7), 3758-3763.
- Subramanian, S., Tus, K., Li, Q. Z., Wang, A., Tian, X. H., Zhou, J., ... & Wakeland, E. K.** (2006). A Tlr7 translocation accelerates systemic autoimmunity in murine lupus. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 103*(26), 9970-9975.

T

- Tahiat, A.** (2020). Prévalence et répartition des manifestations auto immunes et inflammatoires chez les patients algériens atteints de déficits immunitaires primitifs. [Thèse de Doctorat] ; Université d'Alger1. P : 32-35.
- Taieb, J.** (2002). Progestérone. In: Encycl Méd Bio (pp. 147). Paris: Elsevier.
- Takahashi, T., Tanaka, M., Brannan, C. I., Jenkins, N. A., Copeland, N. G., Suda, T., & Nagata, S.** (1994). Generalized lymphoproliferative disease in mice, caused by a point mutation in the Fas ligand. *Cell, 76*(6), 969-976.
- Tan, I. J., Peeva, E., & Zandman-Goddard, G.** (2015). Hormonal modulation of the immune system—a spotlight on the role of progestogens. *Autoimmunity reviews, 14*(6), 536-542.
- Tan, I. J., Peeva, E., & Zandman-Goddard, G.** (2015). Hormonal modulation of the immune system—a spotlight on the role of progestogens. *Autoimmunity reviews, 14*(6), 536-542.
- Thompson, C. B.** (1995). Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science, 267*(5203), 1456-1462.

Thongngarm, T., Jenkins, J. K., Ndebele, K., & McMurray, R. W. (2003). Estrogen and progesterone modulate monocyte cell cycle progression and apoptosis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 49(3), 129-138.

Tostain, J., & Rossi, D. (2004). Androgen deficiency in the ageing male: a neuro-endocrine disease. *Progres en urologie: journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*, 14(5), 627-629.

Trigunaite, A., Dimo, J., Jørgensen, T. N. (2015). Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cellular immunology*, 294(2), 87-94.

Trojano, M., Pellegrini, F., Paolicelli, D. A. M. I. A. N. O., Fuiani, A., Zimatore, G. B., Tortorella, C., ... & Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN) group. (2009). Post-marketing of disease modifying drugs in multiple sclerosis: an exploratory analysis of gender effect in interferon beta treatment. *Journal of the neurological sciences*, 286(1-2), 109-113.

U

Uksila, J. (1985). Human NK cell activity is not inhibited by pregnancy and cord serum factors and female steroid hormones in vitro. *Journal of reproductive immunology*, 7(2), 111-120.

V

Vadasz, Z., Haj, T., Kessel, A., & Toubi, E. (2013). Age-related autoimmunity. *BMC medicine*, 11, 1-4.

Väliaho, J., Riikonen, P., & Vihinen, M. (2000). Novel immunodeficiency data servers. *Immunological reviews*, 178, 177-185.

Venkatesh, J., Peeva, E., Xu, X., & Diamond, B. (2006). Cutting edge: hormonal milieu, not antigenic specificity, determines the mature phenotype of autoreactive B cells. *The Journal of Immunology*, 176(6), 3311-3314.

Vukusic, S., Ionescu, I., El-Etr, M., Schumacher, M., Baulieu, E. E., Cornu, C., ... & POPART'MUS study group. (2009). The Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPART'MUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *Journal of the neurological sciences*, 286(1-2), 114-118.

W

Walsh, S., Rau, L. M. (2000). Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *American Journal of Public Health*, 90 (9), 1463–1466.

- Watanabe, T., Sakai, Y., Miyawaki, S., Shimizu, A., Koiwai, O., & Ohno, K.** (1991). A molecular genetic linkage map of mouse chromosome 19, including the *lpr*, *Ly-44*, and *Tdt* genes. *Biochemical genetics*, 29, 325-335.
- Watson, C. S., & Gametchu, B.** (2001). Membrane estrogen and glucocorticoid receptors—implications for hormonal control of immune function and autoimmunity. *International immunopharmacology*, 1(6), 1049-1063.
- Weinshenker, B. G., Rice, G. P. A., Noseworthy, J. H., Carriere, W., Baskerville, J., & Ebers, G. C.** (1991). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain*, 114(2), 1045-1056.
- Whitacre, C. C.** (2001). Sex differences in autoimmune disease. *Nature immunology*, 2(9), 777-780.
- Wilder, R. L.** (1995). Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annual review of immunology*, 13(1), 307-338.
- Wira, C. R., & Rossoll, R. M.** (2003). Oestradiol regulation of antigen presentation by uterine stromal cells: role of transforming growth factor- β production by epithelial cells in mediating antigen-presenting cell function. *Immunology*, 109(3), 398-406.
- Wolinsky, J. S., Shochat, T., Weiss, S., Ladkani, D., & Promise Trial Study Group.** (2009). Glatiramer acetate treatment in PPMS: why males appear to respond favorably. *Journal of the neurological sciences*, 286(1-2), 92-98.
- Worthington, J.** (2005). Investigating the genetic basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*, 25, 16-20.

Υ

- Yang, J. H., Chen, C. D., Wu, M. Y., Chao, K. H., Yang, Y. S., & Ho, H. N.** (2000). Hormone replacement therapy reverses the decrease in natural killer cytotoxicity but does not reverse the decreases in the T-cell subpopulation or interferon-gamma production in postmenopausal women. *Fertility and sterility*, 74(2), 261-267.
- Yovel, G., Shakhar, K., & Ben-Eliyahu, S.** (2001). The effects of sex, menstrual cycle, and oral contraceptives on the number and activity of natural killer cells. *Gynecologic oncology*, 81(2), 254-262.
- Ysrraelit, E., Payard, I., & Sony, L.** (2016). Hormones sexuelles et immunité. *La Revue de Médecine Interne*, 37(5), 306-311.

Z

Zheng, Y., & Rudensky, A. Y. (2007). Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. *Nature immunology*, 8(5), 457-462.

Ziel, H. K., & Finkle, W. D. (1975). Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *New England journal of medicine*, 293(23), 1167-1170.

Références web :

[1]

Corps humain. (s.d.). Système endocrinien. Repéré à [Le Système Endocrinien - nos hormones. \(corpshumain.ca\)](http://corpshumain.ca)

[2]

Société Chimique de France. (s.d.). Testosterone. Récupéré de [Testostérone - Produits SCF - Société Chimique de France \(SCF\) \(societechimiquedefrance.fr\)](http://societechimiquedefrance.fr)

[3]

Medecine-integree. (s. d.). Les maladies auto-immunes. Consulté sur [Les maladies auto-immunes - Médecine Intégrée \(medecine-integree.com\)](http://medecine-integree.com)

[4]

Babygest (s.d.). Maladies auto-immunes : symptômes et maladies causées par le LED. Récupéré de <https://babygest.com/fr/maladies-auto-immunes/symptomes-et-maladies-causes-par-le-led/>

[5]

Melting Forme. (s. d.). Sclérose en plaques. Repéré à <https://www.meltingforme.fr/sclerose-en-plaques-article-7-0-72.html>

[6]

Cap Retraite. (s.d.). La polyarthrite rhumatoïde : symptômes et traitement. Repéré sur <https://www.capretraite.fr/prevenir-dependance/sante-grand-age/la-polyarthrite-rhumatoide-symptomes-et-traitement/>

Résumé

Les hormones sexuelles jouent un rôle important dans le système immunitaire et peuvent influencer la survenue de maladies auto-immunes. Les différences hormonales entre les sexes peuvent expliquer pourquoi les femmes sont plus fréquemment touchées par ces affections.

Les œstrogènes semblent augmenter le risque de lupus érythémateux systémique (LES) chez les femmes prédisposées génétiquement. Ils ciblent des mécanismes immunologiques spécifiques. La progestérone, en revanche, réduit le risque de lupus érythémateux systémique en contrecarrant les effets des œstrogènes. Cette balance œstrogène/progestérone peut aider à déterminer l'expression de la maladie.

Les hormones sexuelles féminines, notamment les œstrogènes, jouent un rôle important dans la survenue de maladies auto-immunes. Elles peuvent influencer la réponse immunitaire et augmenter le risque de maladie chez les femmes prédisposées génétiquement. Les différences hormonales entre les sexes peuvent expliquer pourquoi les femmes sont plus fréquemment touchées par ces affections. Les facteurs environnementaux, tels que les infections, les médicaments et les facteurs psychologiques, peuvent également influencer la survenue de maladies auto-immunes. Les relations entre ces facteurs et les hormones sexuelles sont complexes et nécessitent une étude approfondie.

Mots clé :

Hormones sexuelles, système immunitaire, maladies auto-immunes, œstrogènes, progestérone, lupus érythémateux systémique, différences entre les sexes, facteurs environnementaux, réponse immunitaire, prédisposition génétique, influence hormonale.

Abstract

Sex hormones play a significant role in the immune system and can influence the occurrence of autoimmune diseases. The hormonal differences between the sexes may explain why women are more frequently affected by these conditions. Estrogens appear to increase the risk of systemic lupus erythematosus (SLE) in genetically predisposed women. They target specific immunological mechanisms. In contrast, progesterone reduces the risk of SLE by counteracting the effects of estrogens. This estrogen/progesterone balance may help determine the expression of the disease. Female sex hormones, particularly estrogens, play a crucial role in the development of autoimmune diseases. They can influence the immune response and increase the risk of disease in genetically predisposed women. The hormonal differences between the sexes may explain why women are more frequently affected by these conditions. Environmental factors, such as infections, medications, and psychological factors, can also influence the occurrence of autoimmune diseases. The relationships between these factors and sex hormones are complex and require in-depth study.

Key Word :

Sex hormones, immune system, autoimmune diseases, estrogens, progesterone, systemic lupus erythematosus, sex differences, environmental factors, immune response, genetic predisposition, hormonal influence.

تلعب الهرمونات الجنسية دوراً هاماً في الجهاز المناعي وقد تؤثر على حدوث أمراض المناعة الذاتية. يمكن أن تفسر الاختلافات الهرمونية بين الجنسين لماذا تتأثر النساء بشكل أكثر شيوعاً بهذه الحالات يبدو أن الأستروجينات تزيد من خطر الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية لدى النساء المهيئات وراثياً. تستهدف الأستروجينات آليات مناعية محددة. بينما تقلل البروجستيرون من خطر الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية عن طريق مواجهة تأثيرات الأستروجينات. هذا التوازن بين الأستروجين والبروجستيرون يمكن أن يساعد في تحديد تعبير المرض.

تلعب الهرمونات الجنسية الأنثوية، وخاصة الأستر وجينات، دوراً هاماً في حدوث أمراض المناعة الذاتية. يمكن أن تؤثر على الاستجابة المناعية وتزيد من خطر الإصابة بالمرض عند النساء المهيئات وراثياً. يمكن أن تفسر الاختلافات الهرمونية بين الجنسين لماذا تتأثر النساء بشكل أكثر شيوعاً بهذه الحالات. يمكن أن تؤثر العوامل البيئية، مثل العدوى والأدوية والعوامل النفسية، أيضاً على حدوث أمراض المناعة الذاتية. تعتبر العلاقات بين هذه العوامل والهرمونات الجنسية معقدة وتتطلب مزيداً من الدراسة.

الكلمات المفتاحية:

الهرمونات الجنسية، الجهاز المناعي، أمراض المناعة الذاتية، الأستروجين، البروجستيرون، الذئبة الحمامية الجهازية، الاختلافات بين الجنسين، العوامل البيئية، الاستجابة المناعية، الاستعداد الجيني، التأثير الهرموني.