

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de
l'Univers

Département de Biologie



Mémoire du Master

Domaine : *Sciences de la Nature et de la Vie*

Filière : *Sciences Biologiques*

Spécialité : *Immunologie Appliquée*

Thème

**Impact des hormones sexuelles sur le système
immunitaire**

Présenté par : -Hammi Somia

-Attia Dhikra Wissal

Devant le jury composé de :

- | | | |
|------------------------------------|-------|----------------------|
| ❖ Président : Oumeddour Abdelkader | M.C.A | Université de Guelma |
| ❖ Examineur : Kaidi Souad | M.C.B | Université de Guelma |
| ❖ Encadreur : Bouden Ismail | M.C.B | Université de Guelma |

Juillet-2021

Remerciements

Toute notre parfaite gratitude et remerciement à **Allah** le plus puissant qui nous a donné le courage, la patience et la volonté pour élaborer ce modeste travail.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre gratitude. Nous voudrions tout d'abord remercier tous les membres du jury qui vont juger ce modeste travail et nous ont fait profiter de leur connaissance et remarques constructives :

Monsieur Oumeddour A qui nous a fait l'honneur de présider le jury. **Madame Kaidi S** qui a spontanément eu la volonté et l'honneur d'examiner ce travail.

On voudra adresser toute notre reconnaissance à notre encadreur de mémoire **Dr Bouden Ismail** Pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nous réflexion.

Nous désirons aussi remercier les professeurs de département de biologie qui nous fournit les outils nécessaires à la réussite de notre étude universitaire

Merci...

Dédicace

Je dédie cet humble travail

A une merveilleuse personne qui est restée toujours dans nos cœurs. Nous a quitté sous préavis, il est parti très tôt de ce monde « Mon frère *Mouhamed* ». Que Dieu te garde dans son vaste paradis.

A mes chers parents : *Salim et Atika*.

Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte. Je mets entre vos mains le fruit des années d'étude. Votre encouragement et votre soutien m'ont toujours donnés de la force et de la patience pour prospérer dans la vie.

A mon frère « *Ahmed* » qui m'encourageait avec ardeur et plaisir. Il était et restera mon bras droit. Je lui passe tous mes estimations.

A mes chères sœurs *Fatma, Karima, Meriem, Chayma* et *Nour El Houda*, qui étaient la source de vivacité durant mon parcours. Et leurs enfants (*Soundous, Israa, Moustafa, Ibrahim* et *Sérine*). Que dieu vous protège et vous donne tout le bonheur et la bonne santé.

A mon fiancé *Abderrahmane* qui était l'énigme de mon succès, c'est la personne qui m'a guidée vers le chemin le plus joyeux.

A toute ma famille entière ma « Grand-mère *Leila* » et mon seul oncle *Saleh*

A tous mes amies, spécialement mes amies d'enfance *Romaïssa, Warda* et *Djihane* qui n'ont jamais cessé de me conseiller et de me supporter.

Enfin, à ma copine binôme *Dhikra* qui était toujours à mes côtés, j'ai l'honneur d'avoir passé une expérience pareille avec elle, je lui passe un grand merci

Somia

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance....

Aussi, c'est tout simplement que je dédie ce projet de fin d'étude....

***À mes très chers parents : PAPA Moustapha/ MAMAN Rola
qui ont toujours été là pour moi.***

Je remercie énormément mes soeurs *Soundous* et *Hiba* pour leurs encouragements et leur soutien moral.

Une dédicace chaleureuse à mon ange mon bébé d'amour mon frère *Yahya*.

En fin, je dédie mes sincères sentiments d'amour et d'amitié à ma collègue de travail *Somia* pour sa persévérance, sa positive énergie ainsi que sa volonté.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

Dhikra wissal

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction

Chapitre 01 : le système endocrinien

I. Généralités sur le système endocrinien

1. Définition3
2. Glandes endocrines.....4
3. Fonction des glandes endocrines.....4

II. Généralités sur les hormones

1. Définition5
2. Classification des hormones6
3. Mode d'action6
4. Récepteurs hormonaux7

Chapitre 02 : Hormones sexuelles

- 1. Historique sur les hormones sexuelles.....8**
- 2. Définition des hormones sexuelles.....8**
- 3. Testostérone.....11**
 - 3.1. Définition.....11
 - 3.2. Variation pathologique11
- 4. Œstrogène.....12**
 - 4.1. Définition.....12
 - 4.2. Variation pathologique.....13
- 5. Progestérone.....14**
 - 5.1. Définition.....14
 - 5.2. Variation Pathologique15

Chapitre 03 : Impact des hormones sexuelles sur le système immunitaire

1. Introduction	17
2. Hormones sexuelles et immunité	17
2.1. Œstrogène	17
2.2. Progestérone	18
2.3. Testostérone	18
3. Impact des hormones sexuelles sur la réponse immunitaires	19
3.1. Hormones sexuelles et immunité innée	19
3.2. Hormones sexuelles et cellules de la réponse innée	21
3.3. Hormones sexuelles et immunité adaptative	23
3.4. Hormones sexuelles et cellules de la réponse adaptative	24
4. Sensibilités des maladies chez les deux sexes	26
4.1. Maladie inflammatoire	27
4.1.1. Covid-19	27
4.1.2. L'asthme	28
4.2. Maladie auto-immune	29
4.2.1. Lupus Erythémateux Systémique	30
4.2.2. Polyarthrite Rhumatoïde	31
Conclusion	32
Références Bibliographiques.....	33

RÉSUMÉ

Abstract

ملخص

Figure	Titre	Page
Figure 1	Le système endocrinien chez l'être humaine	3
Figure 2	Types des glandes	4
Figure 3	Récepteur membranaire des hormones	7
Figure 4	Récepteur intracellulaires des hormones	8
Figure 5	Schéma sur les types des hormones sexuelles	9
Figure 6	Biosynthèses des hormones sexuelles stéroïdiennes	10
Figure 7	Le rôle des hormones sexuelles et de l'épigénétiques	20
Figure 8	Les changements dans les réponses immunitaires et la sensibilité de maladies chez les femmes et les hommes	26
Figure 9	Mécanisme d'inhibition par les androgènes de l'inflammation pulmonaire de type 2	29
Figure 10	La distribution par sexe des principales maladies auto-immunes aux États-Unis	30

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Les glandes endocrines et leur fonction	4
Tableau 2	Classification des hormones	6
Tableau 3	Valeur normale de testostérone chez l'homme et la femme	11
Tableau 4	Les taux normaux et typiques de l'œstrogène chez les sexes	14
Tableau 5	Les taux normaux de progestérone chez les deux sexes	15

AA : Acide Aminé	HS : Hormone Sexuelle
Ac : Anticorps	IFN : Interféron
ACE2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2	Ig : Immunoglobuline
ACTH : Anglo-Saxon Adreno Cortico Tropic Hormone	IL : L'Interleukine
ADN : Acide Désoxy Ribonucléique	ILC2 : Cellule lymphoïdes innées de type 2
AG : Acide Gras	IRF : Facteurs de Régulation de l'Interféron
AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique	LB : Lymphocyte B
ANA : Anti Nuclear Anti bodies	LES : Lypus Erythémataux Systémique
ARNm : Acide RiboNucléique messenger	LH : Hormone Lutéinisante
BCL-2 : Lymphome à Cellules B	LHRH : Luteinizing Hormone-Releasing hormone
CD : Cellule dendritique	LIF : Facteur Inhibiteur de la Leucumie
CDC : Classification Des manifestations Cliniques	LT : Lymphocyte T
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité	MAP : Protéine kinase Activé des Mitogène
CO : Contraceptifs Oraux	Mb : Membrane plasmatique
Covid-2019 : Corona Virus disease 2019	MS : Multiple Sclerosis
CTLA 4 : Cytotoxique-T-Lymphocyte	NF-kb : Nuclear Factor-kappaB
E1 : Estrone	NK : lymphocytes Natural killer
E2 : Estradiol	NO : Oxyde Nitrique Synthase
E3 : Estriol	PD-L : Protéine programmed Death-Ligand
ER : Récepteurs des œstrogène	PR : Polyarthrite Rhumatoide
Fox p3 : for khead box p3	RCIU : Retard de Croissance In Utero
FSH : Hormone de Stimulation de Follicule	Rmb : Récepteur membranaire
HRE : Eléments de Réponse Hormonale	SE : Système Endocrinien

SGk1 : Glucocorticoid-Regulated Kinase 1	THS : Traitement Hormonal Substitutif
SOPK : Syndrome des Ovaires PolyKystiques	TLR : Récepteur Toll-Like
T3 : Triiodothyromine	TNF : Tumor Necrosis Factor
T4 : Thyroxine	Treg : lymphocytes T régulateurs
TCR : Récepteur des Celles T	TSH : Thyroïde Stimulating Hormone
TGFβ : Factor de Growth Transforming bêta	TSLP : Thymic Stromal LymphoPoietin
TH : lymphocytes T Helper	



Introduction

Introduction

L'homéostasie de l'organisme dépend étroitement de sa régulation par des hormones naturelles endogènes afin de maintenir le fonctionnement et le développement normal des organismes vivants. Ces hormones sont principalement secrétées par des glandes qui constituent ce qu'on appelle le système endocrinien qui permet à leur tour le contrôle chimique des différentes fonctions de l'organisme (nutrition, reproduction, respiration, croissance ...). Il est devenu alors apparent que le système immunitaire interagit avec le système endocrinien pour assurer le bon fonctionnement immunitaire.

Le contrôle de la réponse immune est en effet crucial pour l'organisme, puisqu'une activation excessive peut conduire au développement de maladies auto-immunes ou de réactions allergiques, alors qu'une immunosuppression trop importante favorise les maladies infectieuses et le cancer (**Guery et al., 2004**).

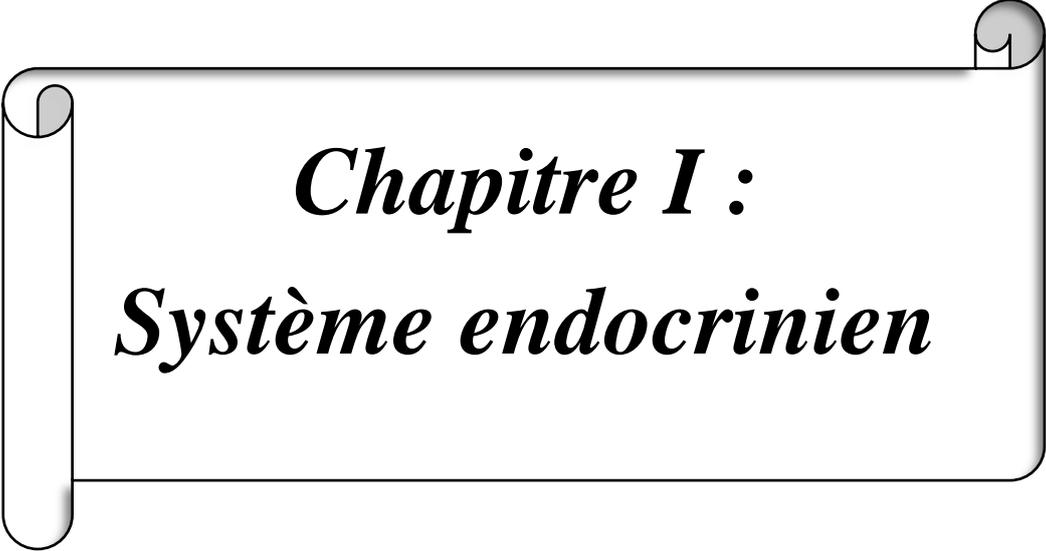
La recherche a plusieurs reprises prouvée que les femmes ont une réaction immunitaire plus intense aux infections que les hommes. Les études des années 1940 ont élucidé que les femmes possèdent une capacité améliorée de produire des anticorps (**Butterworth et al., 1967**). La différence entre le système immunitaire chez les hommes et les femmes peut être due aux hormones sexuelles et aux facteurs environnementaux.

En plus de déterminer le sexe biologique, les hormones sexuelles (œstrogène, progestérone, testostérone) peuvent ont un impact sur des composants spécifiques du système immunitaire. Tels que des changements dans la production de types de cellules spécifiques (neutrophiles, éosinophiles), inflammatoire ou suppressif cytokines et réponse en anticorps (**Vaishali, 2018**). Homme et femme montrent également des différences significatives dans l'apparition de troubles spécifiques. Par exemple, les femmes sont plus susceptibles de développer des maladies auto-immunes, tandis que les hommes développent plus souvent des cancers et maladies inflammatoires. Les hormones sexuelles ont été suggérées à plusieurs reprises pour jouer un rôle dans ces biais.

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 des maladies immunitaires tels 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 le fonctionnement du système endocrinien. Le deuxième chapitre est consacré aux généralités sur les hormones sexuelles, leurs origines, leurs types et leur variation pathologique. Le troisième chapitre décrit l'impact des hormones sexuelles sur le système immunitaire et ses cellules dans la réponse innée et adaptative, et la sensibilité des maladies chez les deux sexes.



Chapitre I :
Système endocrinien

I. Généralité sur le système endocrinien

1. Définition

Le système endocrinien (SE) (endo : à l'intérieur et krinien : sécrété), c'est l'un des deux grands systèmes de communication principal du corps, l'autre est le système nerveux. Il se compose de toutes les glandes, qui sécrètent des hormones (**Eric et al., 2013**). Ces messagers biologiques, circulent à travers le sang et les systèmes circulatoires lymphatiques pour cibler des organes et des tissus dans différentes parties du corps (**Gorelick et Habenicht, 2020**).

Sa fonction est essentielle au cours du développement de certaines fonctions : reproduction, croissance et développement, équilibres hydriques et ioniques, régulation du stress, régulation circulation, digestion, métabolisme énergétique... C'est-à-dire la maintenance relativement constante de l'environnement interne. (**Sherwood, 2012**)

Il contient 9 glandes et corps principaux qui produisent des hormones et des secrétaires stockés (**Figure 01**).

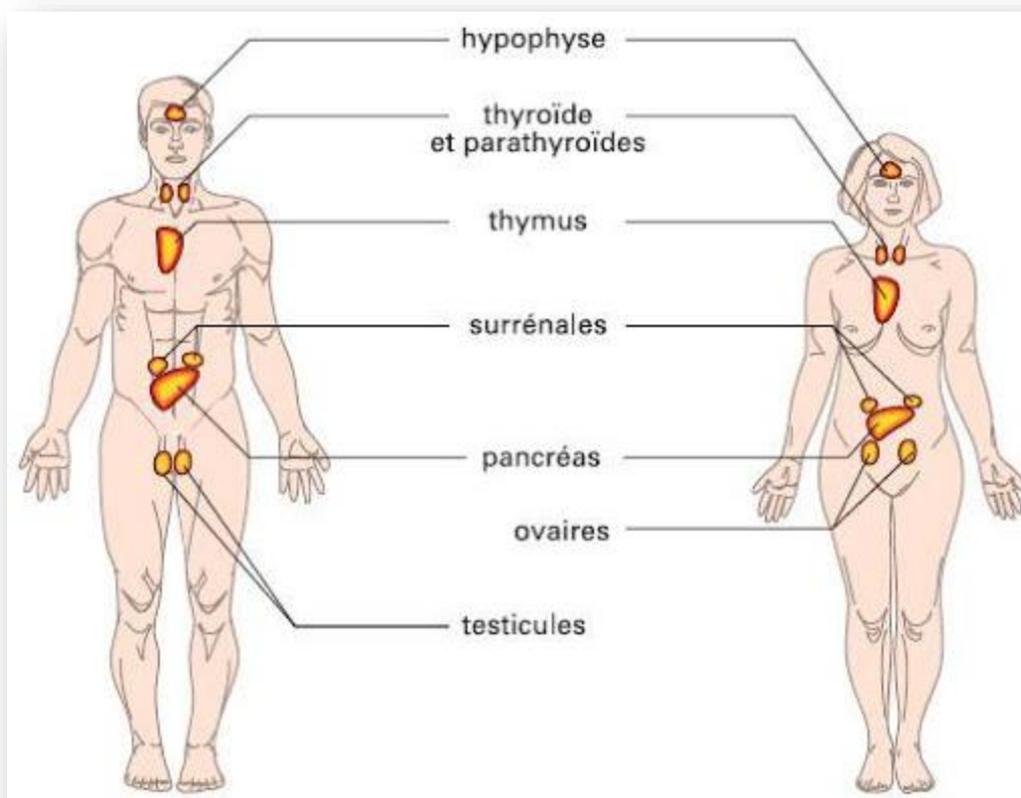


Figure 01 : Système endocrinien chez l'être humaine (**Ibn hadj hassine, 2014**)

2. Glandes endocrines

C'est un organe basé sur le développement de certaines substances qui auront un effet sur un autre organe ou un tissu du corps humain.

Il y a 3 types des glandes : Glande exocrines, glande endocrine et glande mixte (**Figure 02**).

•**Glandes exocrines** : Secrétions écoulent dans les conduits excréteurs débouchant dans les cavités corporelles, dans la lumière d'un organe (**Eric et al., 2013**).

•**Glandes endocrines** : Glande qui ne possède pas de canal excréteur et déverse leurs substances chimiques, les hormones directement dans le sang (**Mader, 2010**).

•**Glandes mixtes** : Qui sont à la fois exocrines et endocrines (pancréas, testicules).

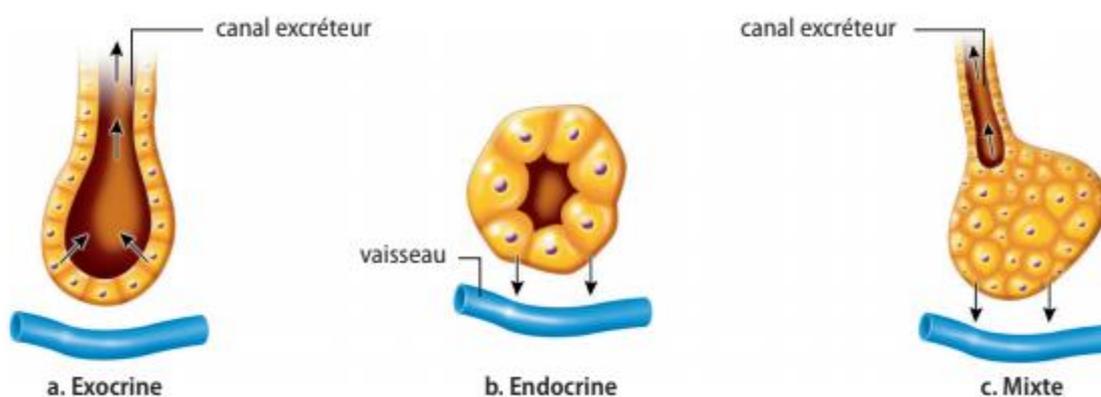


Figure 02 : Types des glandes (**Eric et al., 2013**).

3. Fonction des glandes endocrines

Le SE joue un rôle de première importance au sein de l'organisme. Il est indispensable au maintien des équilibres biologiques. **Le tableau 1** représente les différentes fonctions du SE.

Tableau 01 : Glandes endocrines et leur fonction

Glande	Fonction
Glande Surrénale	Système immunitaire ; réponse au stress ; développement (Eric et al., 2013)
Ovaires	Système reproductif ; caractère sexuel secondaires ; développement des follicules ovariens ; endomètre et grossesse (Eric et al., 2013)

Testicules	Système reproductif ; caractères sexuels secondaires ; développement des gamètes ; sécrétion de FSH (Eric et al., 2013)
Thymus	Le thymus est une glande fonctionnant dans l'enfance, ses hormones agissant dans l'initiation du système immunitaire. (Espinosa et Chillet, 2010).
Pancréas	Glucose ; glucose plasmatique Acide aminés(AA) et acide gras (AG) plasmatique Sécrétion d'insuline et de glucagon (Eric et al., 2013)
Thyroïde	Sécrète les hormones : T3(triiodothyronine) et la T4(thyroxine) qui ont des effets métaboliques pour générer l'énergie nécessaire aux fonctions de l'organisme, elles permettent le développement du système nerveux central au cours des stades tardifs du développement fœtal et postnatal (Hiller-Sturmhöfel et Bartke, 1998)
Cellules endothéliales, macrophage, leucocytes	Défenses immunitaires ; croissance des cellules immunitaires et processus sécrétoires (Eric et al., 2013)
Hypophyse	Il stimule d'autres glandes endocrines et certains processus métaboliques, il produit des hormones dites stimulines, car elles stimulent d'autres glandes endocrines (Isselbacher et al., 1995).
Hypothalamus	Il permet la sécrétion de différentes hormones : la vasopressine, l'ocytocine, LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) qui assure le contrôle d'horloge circadienne et du cycle menstruel, les états émotionnels, la fréquence cardiaque, régule l'hypophyse et permet de maintenir l'homéostasie en contrôlant le système endocrinien. (Géraud et Donnet, 2013).

II. Généralité sur les hormones

1. Définition : (de hormao, j'excite, je stimule). L'hormone est un message chimique sécrétée par les glandes endocriniennes, qui gagne du sang pour transporter leurs sièges de la sécrétion à des cellules dans lesquelles ils agissent (**Eric et al., 2013**). Ces messages chimiques contrôlent

diverses fonctions, notamment la croissance, le métabolisme et le développement, incluent le développement sexuel et la reproduction [1].

Ces messages exercent des actions paracrines (L'effet de l'hormone se fait à distance, où la cible est une cellule localisée à proximité de la cellule sécrétrice), et autocrines (L'hormone exerce un effet local directement sur la cellule sécrétrice même) sur les tissus du corps (**Becker, 2001**).

2. Classification des hormones

Une hormone peut être Amine (dérive toutes de l'Acide Aminé(AA) tyrosine) ou polypeptidique (formée de nombreux AA et hydrosoluble) ou stéroïde (formée à partir du cholestérol et liposoluble). Les stéroïdes sont sécrétés par les gonades et les surrénales(Tableau2)

Tableau 2 : Les différentes classes d'hormones (**Hiller-Sturmhöfel et Bartke, 1998**).

Classe	Hormone	Lieu principe de synthèse
Dérivés des acides aminés	thyroxine et triiodothyronine	Glande thyroïde
	Adrénaline, noradrénaline	Médullosurrénale
Hormones peptidiques	Hormone de croissance, prolactine, TSH, ACTH, FSH, LH	Anti-hypophyse
	Calcitonine	Thyroïde
	Parathormone	Parathyroïde
	Insuline	Pancréas
Hormones stéroïdes	Aldostérone, cortisol	Cortico-surrénale
	Testostérone	Testicules
	Estrogène et progestérone	Ovaires

3. Mode d'action

Une hormone agit sur sa cellule / organe cible et pas les autres par trois étapes essentielles

:

- Reconnaissance et fixation de l'hormone sur un récepteur spécifique

- Formation d'une complexe hormone réceptrice

-Transduction du signal qui s'exerce une modification de l'activité enzymatique et modifications de l'expression génique. (**Poonia et al., 2019**).

Selon type d'hormone et cellule cible on a ; Action d'une hormone liposoluble (hormones stéroïdes), et action hydrosoluble (hormones d'AA).

La plupart des peptides sont hydrosolubles ; ces hormones sont transportées simplement sous forme dissoute dans le plasma. A l'inverse, les hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes, peu hydrosolubles, circulent en grande partie sous forme liée aux protéines plasmatique (**Eric et al., 2013**).

Hormone + protéine \longleftrightarrow Complexe hormone- protéine (**Eric et al., 2013**)

Libre de fixation

4. Récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux permettent la reconnaissance de l'hormone par la cellule cible son :

Spécifiques « Clé – serrure » ; Membranaires ou intracellulaires.

- **Récepteurs hormonaux Membranaire** : Nécessité d'un récepteur membranaire sur la surface externe de la membrane cellulaire, car les hormones hydrosolubles ne peuvent pas franchir la membrane cellulaire lipophile. Après la fixation de l'hormone sur ces récepteurs, il y aura une :

- Activation de la protéine qui transmet l'information véhiculée par l'hormone.

- Induisant une réponse immédiate (**Figure 03**). Trois familles sont distinguables :

A- Récepteurs couplés aux protéines G.

B- Récepteurs à activité enzymatique (ex : récepteur à insuline).

C- Récepteurs ionotropiques.

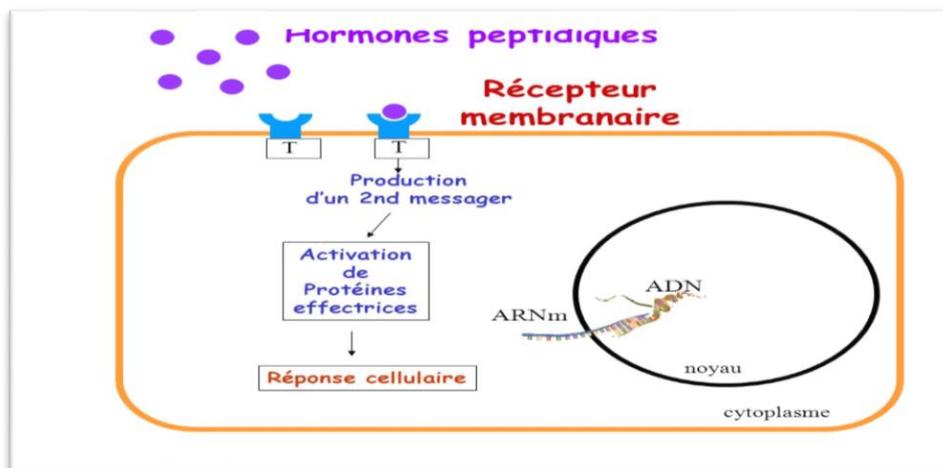


Figure 3 : Récepteur membranaire des hormones (Gaspard, 2018)

- **Récepteurs hormonaux nucléaires :**

Les hormones stéroïdiennes et hormones thyroïdiennes peuvent traverser la membrane cellulaire sans récepteur, L'activité des récepteurs nucléaires est régulée par des coactivateurs et corépresseurs jouant un rôle important dans le contrôle de l'expression des gènes cibles (**Figure 04**) (Assié *et al.*, 2004). Il existe à ce jour environ quarante-huit récepteurs nucléaires, classés en trois groupes en fonction de leur ligand correspondant:

- A- Récepteurs de type I pour les hormones stéroïdes (ex : récepteurs aux œstrogènes (ER), aux androgène, ou encore aux glucocorticoïdes...).
- B- Récepteurs de types II (ex : récepteurs thyroïdes...)
- C- Récepteurs de type III : les récepteurs orphelins qui n'ont pas de ligand spécifique connu

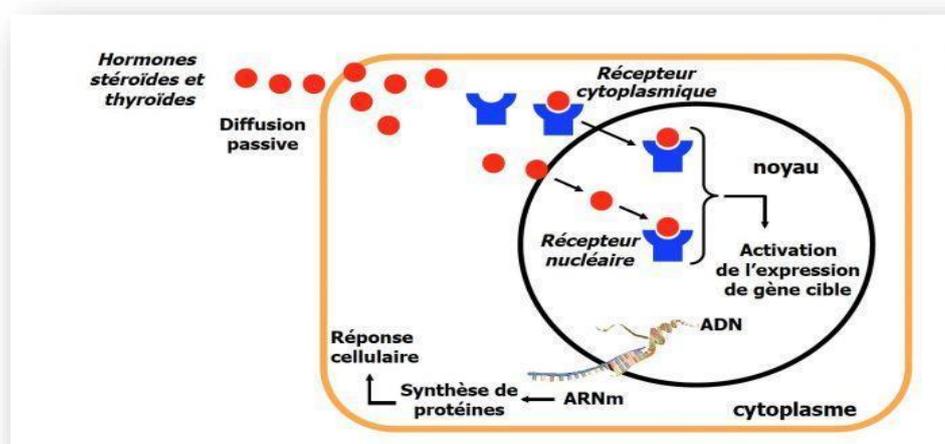
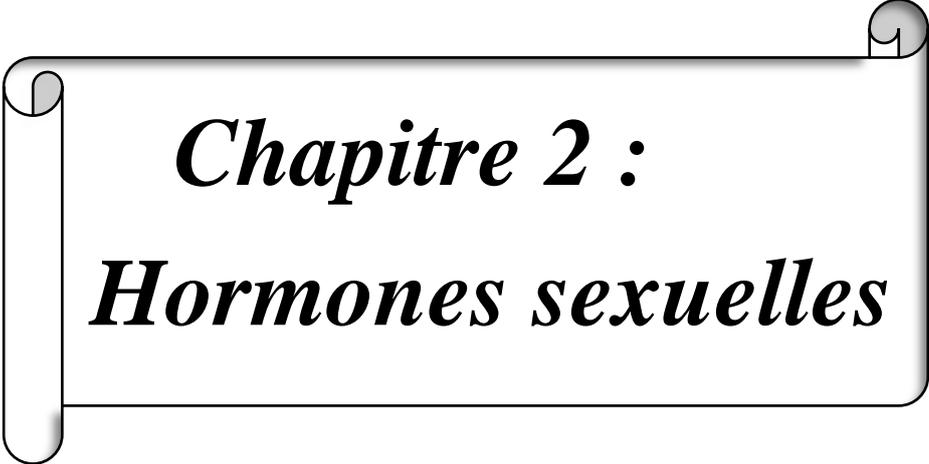


Figure 4 : Récepteur intracellulaire des hormones (Gaspard, 2018)



Chapitre 2 :
Hormones sexuelles

1. Historique

Etudes des hormones est devenue un grand thème de la recherche divers médecins estimaient que les sécrétions internes de certains organes jouaient un rôle clé dans l'explication des processus physiologiques. Dans la fin du 19ème et début du 20ème siècle, Eugen Steinach a découvert des hormones sexuelles par ses expériences sur des rats, il a indiqué que les cellules interstitielles des testicules produisent les hormones sexuelles mâles. Il est aussi également élaboré une procédure pour augmenter le taux de testostérone dans le fuselage par le scellage ou l'attachement hors des conduits [2].

2. Définition

Hormones sexuelles (HS), des substances chimiques produites par des glandes sexuelles ou des autres organes, sont libérées dans la circulation sanguine pour atteindre des récepteurs spécifiques (protéines ou glycoprotéines) localisés sur des cellules cibles, ce sont les moteurs de la reproduction humaine, responsables du développement sexuel et du contrôle du cycle menstruel(Garrett et Grisham, 2000).

Ils sont des deux types ; Protéines et stéroïdes [3], la figure 5 résumée les différents types des hormones sexuelles

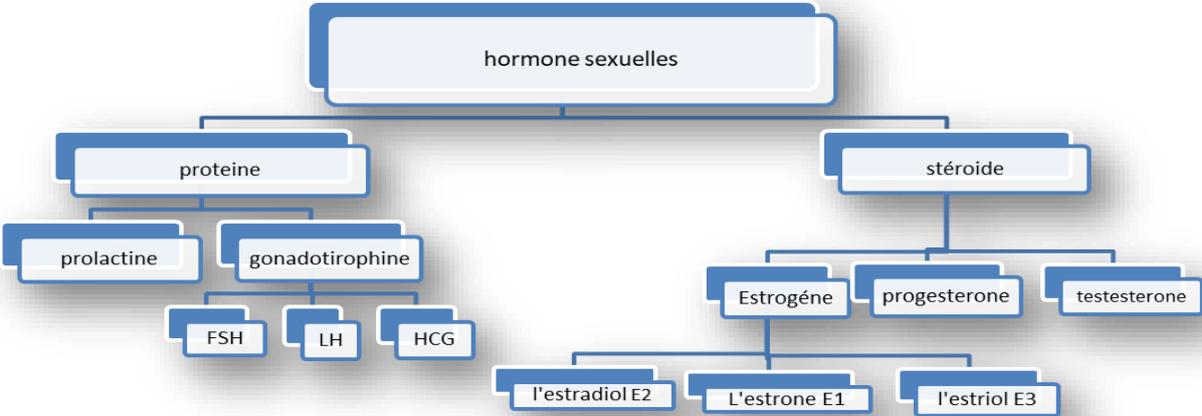


Figure 5 : Types des hormones sexuelles (Aldo, 2017).

Les principaux hormones sexuelles (testostérone ; œstrogènes ; progestérones) sont des stéroïdes dérivant de cholestérol. La figure 6 présente la biosynthèse de ces hormones et la conversion du cholestérol en prégnénolone qui est le précurseur de toutes les autres HS (Mylène, 2011)

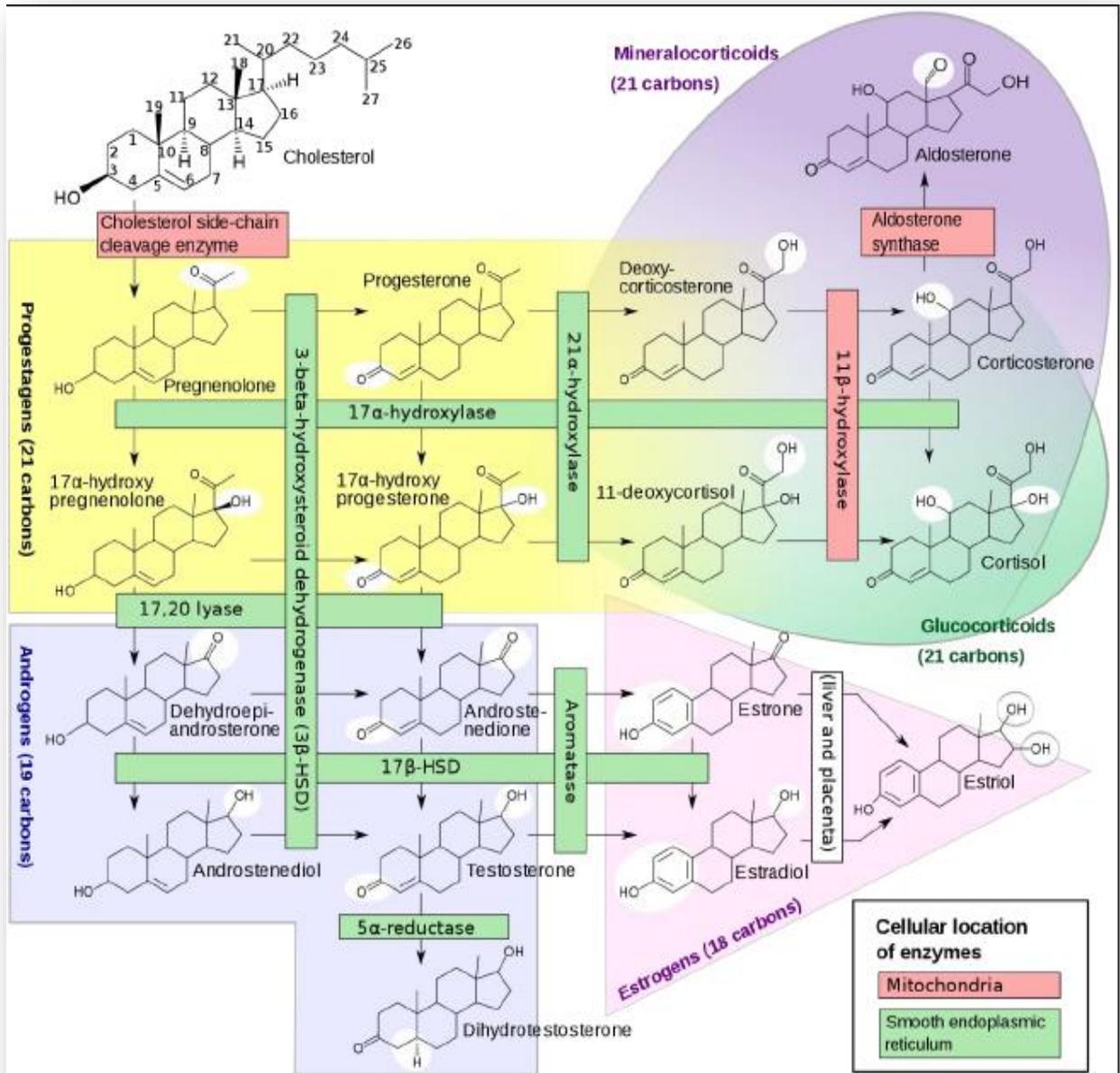


Figure 6 : Biosynthèses des hormones stéroïdiennes (Boron et Boulpaep, 2003)

3. Testostérone

3.1. Définition

Il s'agit d'une hormone male produit par les testicules (dans les cellules de Leydig) et de faibles quantités par les glandes surrénales et les ovaires. La sécrétion de la testostérone, est régie par une neurohormone est stimulée par la LH, sur laquelle exerce un rétrocontrôle négatif en liaison avec la FSH (Cuzin *et al.*, 2003)

Chez les fétus de sexe masculin, la testostérone est produite pendant la vie anténatale et joue un rôle essentiel dans la masculinisation des organes génitaux.

Lors de la puberté, la testostérone joue également un rôle dans la poussée de croissance pubertaire des adolescents. Elle rend les os plus solides et elle induit aussi une augmentation de la masse musculaire [4]. La testostérone intervient aussi dans la modulation de la réponse immunitaire (un caractère de protection pour les hommes) [5]. La sécrétion de testostérone est diminuée avec l'âge, ainsi que sa concentration dans le sang.

Le tableau 3 montre les valeurs normales de testostérone chez l'homme et la femme.

Tableau 03 : Valeur normale de testostérone chez l'homme et la femme (Annabelle, 2018).

Testostérone (nmol/l)	Age Sexe	1-10ans	10-20ans	20-45ans	45-60ans	60-75ans	>70ans
	homme	<0.70	1.70-17.5	10-30	7-28	3.5-17.5	0.40-9.00
femme	<0.50	0.50-3.10	0.5-3.10	0.50-2.80	0.30-1.70		

3.2. Variation pathologique

❖ Hypotestostérone

Carence de testostérone ; on parle alors d' hypogonadisme. Il se caractérise par un déficit de testostérone peut être congénital ou acquis associe à des symptômes [7]. Tels que la dépression, la fatigue, perte d'énergie, baisse de la libido, baisse de la performance sexuelle, baisse de la masse musculaire, faible densité minérale osseuse [8].

- Chez l'homme, la testostérone est diminuée en cas de troubles au niveau hypothalamique ou hypophysaire, une Insuffisance testiculaire, d'andropause traitement anticancer,

Chimiothérapie ou d'irradiation, le Syndrome de Cushing [9]. Aussi diminuée en cas de malnutrition, d'insuffisance rénale ...

• Chez la femme, il peut diminuer en cas de syndrome testiculaire féminisant (insensibilité aux androgènes).

La testostérone est utilisée en médecine humaine pour le traitement des déficits androgéniques. Elle est commercialisée au Canada sous les noms Andriol®, Androderm®, Androgel® et Testim® (Mylène, 2011)

❖ **Hypertestostérone**

Le taux élevé de testostérone joue un rôle dans le développement de problèmes cardiaques majeurs chez l'homme [10]. Il est retrouvé en cas :

- De syndrome des testicules féminisants (insensibilité périphérique aux androgènes avec augmentation de LH)
- D'administration de testostérone exogène
- D'hyperthyroïdie

Chez l'enfant : il est plus facile de déterminer un enfant à trop de testostérone ; généralement un développement précoce des caractéristiques sexuelles. Liée à une production anormale d'androgène surrénalien [6].

Chez la femme : l'hyper testostérone définie comme une sécrétion excessive d'androgènes elle se manifeste par plusieurs symptômes surtout : l'hirsutisme, l'acné, perte des cheveux, des troubles du cycle menstruel, etc. Il peut être lié à plusieurs causes : Tumeurs ovariennes et tumeurs surrénaliennes, la dystrophie ovarienne (syndrome des ovaires polykystiques SOPK), la maladie de Cushing [11].

4. Œstrogène

4.1. Définition

Les œstrogènes sont des hormones naturellement sécrétées par le corps par le cortex surrénal, les testicules et le placenta [11]. Elles sont sécrétées principalement par les ovaires dans les cellules de la thèque et de la granulosa du follicule ovarien. Leur sécrétion est stimulée par la FSH et indirectement par la LH qui agit sur le corps jaune. (Mylène, 2011).

Trois différents estrogènes stéroïdiens sont retrouvés naturellement chez l'humain, soit l'estrone (E1), l'œstradiol (E2) et l'œstriol (E3) et leurs concentrations varient selon la période du cycle menstruel et la ménopause (**Jean-François, 2016**). L'œstrogène est un enzyme essentiel pour la survie et la santé chez les deux sexes, Converti de l'androgène via enzyme aromatase pendant le cycle ovarien cette hormone est indispensable à l'homéostasie du glucose, à la robustesse immunitaire, auto-immune, à la santé osseuse, santé cardiovasculaire, fertilité et fonctions neuronales. En fait, cette hormone stéroïde contrôle presque tous les aspects de la femme, et même la santé masculine (**Seema et al., 2018**).

4.2. Variation pathologique

❖ L'hypoestrogénie ; ou carence en œstrogènes

C'est un terme générique utilisé pour décrire une carence en œstrogènes dans diverses conditions. Elle est également associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire, et a été liée à des maladies comme les infections des voies urinaires et l'ostéoporose (**Seema et al., 2018**).

Il existe plusieurs signes et symptômes révélateurs d'un faible taux d'œstrogène tels que les bouffées de chaleur, Sueurs nocturnes, Insomnie, Aménorrhée, Aggravation des migraines, Gain de poids, Infertilité, Ostéoporose [12].

Le taux d'œstrogènes peut être faible pour plusieurs raisons, à cause des produits de soins personnels, la ménopause, l'ovariectomie et le vieillissement. D'autres causes peuvent affecter le taux d'œstrogène tel que : les inhibiteurs de l'aromatase, antidépresseurs, anti-androgène, les antihypertenseurs qui augmente le niveau de prolactine dans le corps, ce qui réduit le niveau d'œstrogène et des médicaments immunosuppresseurs (**Seema et al., 2018**).

Une Diminution du niveau d'œstrogène affecte l'homéostasie de la glycémie, ce qui entraîne une adiposité, la résistance à l'insuline et les risques de maladies cardiovasculaires qui en résultent et la maladie d'Alzheimer.

❖ Hyperœstrogène

Un niveau élevé d'œstrogènes est à l'origine de nombreux problèmes de santé tels que : le syndrome des ovaires poly kystiques ovariens, maladies auto-immunes. Ses symptômes comprennent : l'hirsutisme, l'alopecie, l'infertilité, diabète sucré de type 2, cancer, seins gonflés ou sensibles, dépression et entraînant des règles irrégulières chez la femme (**Seema et**

al., 2018). Par contre chez l'homme, elle provoque une dysfonction érectile, une hypertrophie des seins ou une gynécomastie, une infertilité et une dépression [13].

L'œstrogène s'élève à cause des médicaments qui augmentent les niveaux d'œstrogènes comprennent les contraceptifs hormonaux, certains antibiotiques et des remèdes à base de plantes ou naturels. En outre, certains problèmes de santé peuvent entraîner une augmentation des taux d'œstrogènes, notamment : l'obésité, tumeurs ovariennes et la maladie du foie [13].

Le tableau 4 présente les taux normaux et typiques chez la femme et l'homme

Tableau 04 : Taux normaux et typiques de l'œstrogène chez les deux sexes (*Alana, 2018*).

	Taux normal			Taux typique		
	Enfants et adolescent	Adulte	ménopause	Enfants et adolescent	Adulte	Ménopause
Chez la femme	350pg/ml	15à350pg/ml	<10pg/ml	200pg/ml	17à200pg/ml	7à40pg/ml
Chez l'homme	40pg/ml	10à40pg/ml		60pg/ml	10à60pg/ml	

5. Progestérone

5.1. Définition

Les progestérones constituent la troisième classe d'hormones stéroïdiennes sexuelles (*Jean-francois, 2016*) elle est créée à partir du cholestérol sous l'action de l'hormone lutéinisante (LEI) et de FSH chez la femme, elle est sécrétée principalement par le corps jaune des ovaires en plus grande quantité après l'ovulation, au cours de la grossesse, la progestérone est ensuite produite par le placenta (*Hamdani et al., 2010*). Elle est également présente chez l'homme, mais en très petite quantité : dans les testicules et les glandes surrénales [11]. Pour aider au développement du sperme [14].

Son rôle est multiple ; elle prépare l'utérus à la nidation, elle maintient la grossesse au tout début et elle participe à la préparation de la glande mammaire pour la lactation [15].

Et elle intervient dans la suppression de la réponse immunologique de la mère aux antigènes du fœtus. (**Hamdani et al., 2010**). Les valeurs normales du taux sanguin de progestérone varient selon le sexe et la période de la vie (Tableau 5)

Tableau 5 : Taux normaux de progestérones chez les deux sexes (**Ingrid, 2020**).

Chez la femme			Chez l'homme		
Au cours du cycle			grossesse	ménopause	0.47 à 1.57 mg
Phase 01	ovulation	Phase 02	13 à 42mg	0.1 à 0.4 mg	
0.1 à 15 mg	0.7 à 4.2 mg	2.5 à 30 mg			

5.2. Variation pathologique

❖ Hypoprogéstérone

Il existe plusieurs signes et symptômes d'un faible taux de progestérone chez les femmes qui ne sont pas enceintes comprennent : maux de tête ou migraines changements d'humeur, y compris l'anxiété ou dépression irrégularité du cycle menstruel, de l'arthrite légère, peut provoquer des saignements utérins anormaux. Pendant la grossesse, les symptômes d'un faible taux de progestérone comprennent des taches et une fausse-couche [14].

La progestérone est diminuée en cas d'une :

- Insuffisance lutéale dans la phase de pré ménopause, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus et des glandes surrénales.
- Ablation des deux ovaires.
- Hyper androgénie (hormones mâles en excès)
- Contraception orale (pas d'ovulation)
- Hyperprolactinémie (sécrétion de prolactine, une hormone intervenant dans la

Lactation, mais aussi dans la sécrétion de la progestérone) (**Hamdani et al., 2010**).

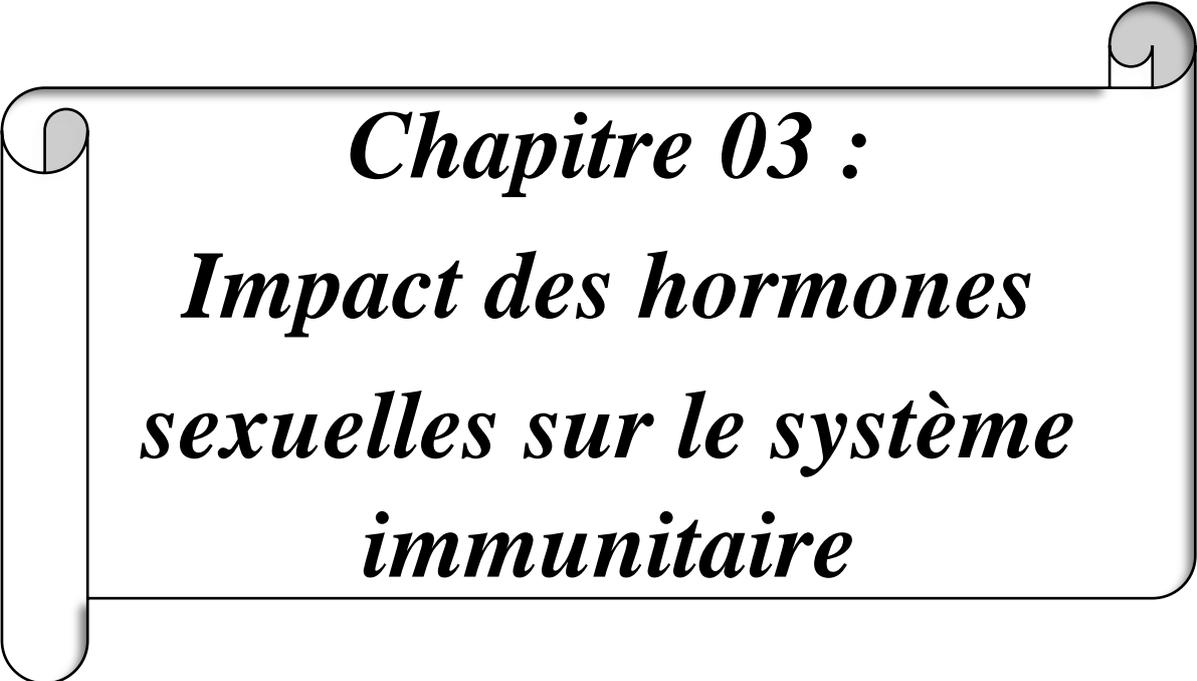
Le manque de progestérone va impacter la fertilité de la femme, un utérus qui se contracte beaucoup trop, le manque de la progestérone va rendre l'allaitement difficile, voire impossible, une baisse de la libido.

❖ **hyper progestérone**

Si votre humeur et votre poids continuent de fluctuer et que ces symptômes sont régulièrement ressentis, il peut s'agir d'un cas de progestérone élevé dans le système. Les symptômes élevés de progestérone sont également accompagnés d'une sensibilité des seins, de légers étourdissements, d'une rétention d'eau, de somnolence et d'une sensation de rotation [16].

Chez les hommes, des taux élevés de progestérone augmenteront les taux d'œstrogènes, ce qui peut entraîner des symptômes tels que la dépression, la fatigue et le développement de maladies cardiaques [17].

La progestérone est très élevée en cas de : grossesse ; induction d'ovulation, certaines tumeurs ovariennes (hormono-sécrétantes) ; certaines tumeurs surrenaliennes ; des déficits congénitaux [18]. Et en cas de déficit en enzyme du métabolisme des hormones stéroïdes [15].



Chapitre 03 :
Impact des hormones
sexuelles sur le système
immunitaire

1. Introduction

Les hormones sexuelles, telles que les œstrogènes, la progestérone et la testostérone modulent différemment le développement et l'activité de l'immunité innée et adaptative chez les hommes et les femmes (**Klein et Katie, 2016**). Par conséquent, la caractérisation des mécanismes de régulation hormonale de différents types de cellules immunitaires est importante pour comprendre les circuits de régulation essentiels au maintien d'un système immunitaire compétent et sain

2. Hormones sexuelles et immunité

2.1. Œstrogène

Les effets de l'œstradiol sur le système immunitaire se reflètent non seulement par la concentration d'E2, mais également par la densité, la distribution et le type de récepteur d'œstrogène (**Thomas et Potter, 2013**). ER α et ER β les deux présentent une expression différente dans diverses cellules du tissu lymphoïde. Par exemple, ER α est fortement exprimé dans les cellules T et ER β est hautement exprimé dans les cellules B (**Phiel et al., 2005**). E2 affecte à la fois les réponses immunitaires à médiation cellulaire et humorale (**Klein et Flanagan, 2016**). Alors qu'un faible état E2 stimule l'immunité à médiation cellulaire et TH1-réponses, qui favorisent l'activité pro-inflammatoire induite par l'interféron gamma (IFN- γ) qui est responsable de la mort parasites intracellulaire et perpétuant les réponses auto-immunes.

Un état E2 élevé favorise les réactions immunitaires humorales et les réponses TH2, qui sont entraînées par IL-4, IL-5, et IL-13 qui favorisent l'immunoglobuline E d'anticorps (IgE) et réponses éosinophiles dans l'atopie, et par l'IL-10, qui a des effets anti-inflammatoires (**Straub, 2007**). De plus, alors qu'à de faibles concentrations, E2 stimule la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que comme IL-1, IL-6 et TNF- α , à des concentrations élevées, E2 empêche la production de ces cytokines (**Bouman et al., 2005**). E2 peut également initier la différenciation des monocytes en cellules dendritiques inflammatoires, ce qui conduit à son tour à une augmentation de la production d'IFN- α , à la stimulation des voies de signalisation TLR et à l'activation du facteur nucléaire- κ B (NF- κ B). les facteurs de régulation de l'interféron (IRF), ou protéines kinases activées par les mitogènes (MAP), pour réguler l'expression des cytokines, les chimiokines et les IFN- α de type I, ainsi qu'une plus grande internalisation et présentation de l'antigène aux cellules T naïves (**Seillet et al., 2012**).

2.2. Progéstérone

La progéstérone, qui est présente à des niveaux élevés au cours de la phase lutéale du cycle menstruel et dans la grossesse, est susceptible une clé promoteur de tolérance immunitaire pendant la grossesse (**Recalde *et al.*, 2018**). Et à faible niveaux elle joue un rôle immunosuppresseur et pro-inflammatoire qui inhibe l'activité des cellules immunitaires (**Hanssens *et al.*, 2012**). Et conduisant à la diminution de la production de cytokines pro inflammatoire telle que le TNF et l'IL-6

Plusieurs typés de cellules immunitaires expriment des récepteurs à la progéstérone, elle agit également via les récepteurs S1-sigma (**Tan *et al.*, 2015**).

La progéstérone diminue l'activation de cellules NK, les macrophages, et les cellules dendritiques, et favorise l'inclinaison de Th1 à Th2 types de réponses des cellules T (**Petri *et al.*, 2005**). Qui peut tenir compte de l'amélioration de th1- associé à maladies auto- immunes telles que MS et RA pendant la grossesse la progéstérone à réglementaire solide de cellules T (Treg) induction activité et supprime th17 la différenciation cellulaire (**Recalde *et al.*, 2018**). Certains des effets de la progéstérone peuvent être médises par facteur nucléaire kappa-chaîne légère- activateur d'activée cellules B (NF- κ B) inhibition (**Sanchez-Guerrero *et al.*, 2005**).

Est aussi conduisant à la diminution de la production de cytokines pro inflammatoire telles que le TNF et l'IL-6.

2.3. Testostérone

La testostérone a des effets suppresseurs sur le système immunitaire en inhibant la production de cytokines pro inflammatoires, la différenciation Th1, la production d'anticorps et d'immunoglobulines, l'activité cytotoxique des cellules NK, et potentialise l'expression de cytokines anti-inflammatoires. Au cours des maladies associées à une réponse de type Th2, les androgènes ont un effet bénéfique alors que les œstrogènes sont aggravants (**Koh *et al.*, 2009**).

3. Impact des hormones sexuelles sur la réponse immunitaires

Les réponses immunitaires de l'hôte sont classiquement divisées en réponses immunitaires innées, qui réagissent rapidement et de manière non spécifique lors de la rencontre d'un agent pathogène, et en réponses immunitaires adaptatives, qui sont plus lentes à se développer mais sont spécifiques (**Sébastien *et al.*, 2017**).

Le dimorphisme sexuel entre femme et homme joue un rôle très important dans la réponse immunitaire innée et acquise.

3.1. Hormones sexuelles et immunité innée

Les Hormones sexuels modulent le développement et la fonction de diverses cellules de l'immunité innée, notamment les neutrophiles, les macrophages, les cellules tueuses naturelles (NK) et les cellules dendritiques (DC). Via des récepteurs nucléaires liés aux ligands ont une forte affinité pour des séquences spécifiques d'ADN appelées éléments de réponse hormonale (HRE) situés dans les promoteurs des gènes cibles (**Sever *et al.*, 2013**).

Ainsi, de nombreux gènes sont, au moins en partie, régulés par les hormones sexuelles, qui peuvent également influencer l'expression des gènes par d'autres mécanismes, y compris la signalisation des récepteurs couplés aux protéines G et la signalisation membranaire rapide (Figure 7) (**Schwartz *et al.*, 2016**).

Plusieurs études ont démontré un effet suppressif global de la progestérone sur les cellules immunitaires innées, contrairement aux œstrogènes qui possède un effet anti-inflammatoire qui peut inhibe l'activité des neutrophiles en restreignant leur recrutement, et en inhibant la production NFκB-dépendante des principaux chimio attractants des neutrophiles (**Tengstrand *et al.*, 2002**).

Les œstrogènes favorisent la différenciation des cellules (DC) et l'expression de (CMHII), et induisent l'expression d'IL-6, IL-23, IL-12 et IL-1β (**Baker *et al.*, 2019**). Augmentant ainsi les réponses de type 1. D'autre part, les œstrogènes induisent un phénotype tolérogène dans les (DC), en diminuant l'expression de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires, et régule à la hausse les molécules inhibitrices PD-L1 et PD-L2, et les cytokines régulatrices IL-10 et TGF-β, entraînant ainsi également une diminution de l'activation des cellules Th1 et une évolution vers la production de cytokines de type Th2 (**Natoli et Ostuni, 2019**).

Ce dernier partage le même effet avec la testostérone qui est à son tour possède un effet anti- inflammatoire et atténuer la réponse des cytokines et l'expression des TNF- α , dans les monocytes.

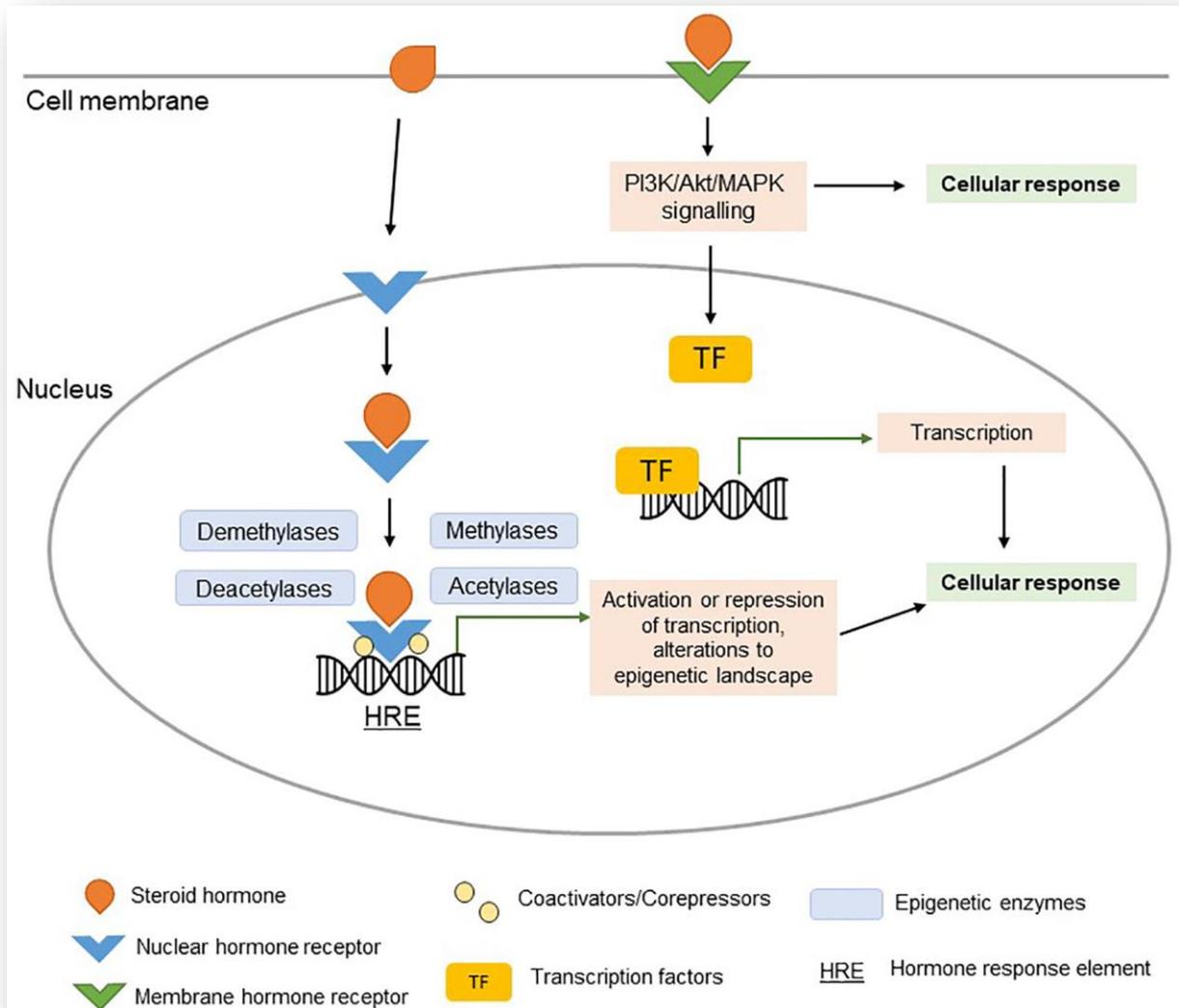


Figure 07 : Rôle des hormones sexuelles et de l'épigénétique (Rebecca, 2021).

3.2. Hormones sexuelles et cellules de la repense innée

- **Monocytes**

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

- **Granulocytes**

Le nombre de granulocytes augmente pendant la grossesse et dans la phase lutéale par rapport à la phase folliculaire. Cette augmentation a été attribuée à l'effet de la progestérone et œstrogènes dans la moelle osseuse et au retard de l'apoptose (**Molloy et al., 2003**). Cependant, la quantité de granulocytes chez l'homme n'est pas différente de la quantité chez les femmes au cours du cycle menstruel (**Bouman et al., 2004**). La progestérone augmente la capacité chimiotactique des neutrophiles, alors que les œstrogènes diminuent, ainsi les œstrogènes stimulent la production de NO, augmentant l'expression de NO-synthase dans les neutrophiles ce qui a un effet anti-inflammatoire (**Miyagi et al., 1992**).

- **Cellule tueuses naturelles (NK)**

Aucune différence dans le nombre de cellules NK entre hommes et femmes (**Yovel et al., 2001**). Pendant le cycle menstruel, dans la phase de sécrétion, les cellules NK dans le sang périphérique augmentent par rapport à la phase proliférative, le pourcentage diminue lorsque les œstrogènes et les anti androgènes sont administrés aux hommes transsexuels (**Giltay et al., 2000**). L'action cytotoxique des cellules NK est plus importante en post-ménopause chez la femme et l'homme que la femme en âge de procréer, ce qui suggère une action suppressive de la progestérone ou de l'E2 (**Yovel et al., 2001**).

Taux élevé avec E2, NK est supprimée. Aucun effet de la progestérone sur l'activité NK n'a été détectée (**Sulke et al., 1985**).

- **Cytokines**

L'effet des hormones sexuelles sur la production de cytokines est médiée par le facteur nucléaire kB (NF-kB) et le 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, ainsi que les œstrogènes stimulent la réponse TH2 et activer la production d'anticorps.

Les œstrogènes stimulent la production d'IL-1, d'IL-4, d'IL-6 et d'IL-10 dans les macrophages. Ils stimulent également la production d'IL-4, d'IL-5, IL-6 et IL-10 dans les cellules TH2. En présence de testostérone, 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 comme le montrent les changements qui se produisent pendant le cycle de reproduction. Dans la phase lutéale, il y a une augmentation de la concentration d'IL-1 et de son ARNm, en comparaison avec la phase folliculaire (**Bouman et al., 2001**).

En concentrations physiologiques, la testostérone provoque une augmentation de la production d'IL-1 par les monocytes. Chez les hommes, un plus grand pourcentage de stimuler des monocytes produisant ces cytokines a été détecté en comparaison avec des femmes en phase folliculaire (**Bouman et al., 2004**). En ce qui concerne la production d'IFN- α , aucun effet des hormones sexuelles de la production d'IFN- α .

Pendant le cycle ovarien, la production d'IL-4 est significativement plus élevée dans la phase lutéale par rapport à la phase folliculaire. L'incubation des lymphocytes avec la progestérone provoque une augmentation de l'IL-4 (**Piccinni et al., 1995**).

Les taux plasmatiques d'IL-6 sont plus élevés après la ménopause. Avec le traitement hormonal substitutif, on peut voir une baisse du plasma concentration de cette cytokine. Cet automne a été attribué au composant œstrogène, car les progestatifs provoquent une stimulation de l'IL-6 (**Brooks et al., 2002**).

Il n'y a pas de différence dans la production d'IL-10 entre hommes, femmes après la ménopause et aussi pendant le cycle menstruel (**Maskill et al., 1997**). Aucun effet de l'E2 sur la production d'IL-10 est observé. L'incubation des lymphocytes avec la progestérone n'a aucun effet sur la production d'IL-10 (**Paccinni et al., 1995**).

Une baisse de la production de L'IL12 pendant la grossesse a été décrite. Les monocytes chez l'homme, stimulés par lipopolysaccharides, produisent une plus grande quantité d'IL-12 que ceux des femmes (**Bouman et al., 2004**). Alors que la progestérone n'affecte pas la production d'IL-12.

Les taux plasmatiques d'IL-18 augmentent après la ménopause. Pendant la grossesse, les taux plasmatiques d'IL-18 sont également élevés (**Ida et al., 2000**).

Des concentrations élevées de progestérone stimulent la production de LIF (facteur inhibiteur de la leucémie), alors que les œstrogènes le réduisent (**Piccinni et al., 2001**).

Les monocytes stimulés avec des endotoxines produisent plus de TNF- α , quand ceux-ci viennent des hommes que quand ils viennent des femmes. La testostérone ne montre aucun effet sur la production de cette cytokine, alors que les œstrogènes et progestérone, il y a 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 l'hormone la thérapie n'a aucun effet sur cette production (**Bouman et al., 2004**).

3.3. Hormones sexuelles et immunité adaptative

L'élimination contrôlée des lymphocytes T au cours du développement des thymocytes et des réponses immunitaires à médiation par les lymphocytes T est essentielle pour prévenir les immunopathologies, telles que l'auto-immunité et le cancer (**Kanda et Tamaki, 1999**). L'effet suppresseur sur les thymocytes des hormones sexuelles femelles et mâles. Comme les œstrogènes inhibent la prolifération des thymocytes, et induisent une atrophie thymique. La grossesse est associée à une involution thymique accélérée (**Grimaldi et al., 2006**). Les androgènes restreignent également le cycle cellulaire actif et le nombre de thymocytes immatures. Le nombre de cellules T CD4⁺ et CD8⁺ est plus faible chez les hommes âgés de 50 à 75 ans environ que chez les femmes, et la diversité du TCR chez les femmes est plus importante que chez les hommes du même âge. Lors de l'activation du TCR et de la stimulation avec des cytokines particulières, les cellules T CD4⁺ matures naïves se différencient à la périphérie en l'une des nombreuses lignées de cellules T auxiliaires (Th) qui incluent les cellules Th1, Th2, Th17 et Treg (**Rawlings et al., 2017**).

Les stéroïdes sexuels modulent également la différenciation et la fonction de tous les sous-ensembles de cellules T. Les œstrogènes favorisent la production d'INF- γ par les cellules Th1, via une interaction potentiellement directe du RE avec le promoteur Ifng, la régulation à la hausse du facteur de transcription Th-1 T-bet, ou via la suppression dépendante du micro ARN de l'expression de l'INF- γ (**Weeding et Sawalha, 2018**).

Cependant, des niveaux élevés d'œstrogènes faussent la réponse immunitaire du type Th1 au type Th2. L'estradiol régule également le décalage Th2 anti-inflammatoire en activant la

kinase SGK1. Les effets des œstrogènes sur le sous-ensemble Th17 sont différents selon le modèle expérimental, entraînant une augmentation ou une diminution de l'inflammation dépendante de Th17. Les œstrogènes favorisent l'expansion des cellules Treg en régulant positivement l'expression de FoxP3, PD-1 et CTLA-4 (**Kim et al., 2010**). Par conséquent, les œstrogènes peuvent coopérer pour favoriser le développement des Treg et leur activité.

Au lieu de cela, une production accrue d'anticorps est observée chez les femmes, ce qui suggère que les hormones sexuelles féminines stimulent les réponses à médiation par les cellules B. Un œstrogène élevé modifie la sélection négative des cellules B réactives à l'ADN dans la périphérie (**Isse et al., 2010**). Interférant avec la signalisation appropriée des récepteurs des cellules B et la régulation de l'activation et de l'apoptose des cellules B (**Mao et al., 2014**).

3.4. Hormones sexuelles et cellules de la réponse adaptative

- **Lymphocytes T**

Le nombre absolu de lymphocytes est similaire chez les hommes et les femmes, le pourcentage de lymphocytes T est plus faible chez les hommes, causé 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 d'immatures lymphocytes T, un processus qui est lié à l'accélération au cours de la puberté et pendant la grossesse avec une augmentation de TCR⁺ cellules dans ce dernier cas (**Polgar et al., 1999**). Dans la ménopause, il y a une réduction du nombre de lymphocytes au détriment d'une réduction de B et Th lymphocytes (**Yang et al., 2000**).

- **lymphocyte B**

Les œstrogènes réduisent la masse de la moelle osseuse stromale et provoquent un rapide à l'échec de lymphocytes B. Ils ont également stimulé les lymphopoïèses en dehors de la moelle, d'où la promotion d'auto-activité comme ils évitent les processus de suppression au cours du développement (**Grinaldi et al., 2001**).

Les œstrogènes inhibent les cellules B apoptose auto-réactive, qui augmente leur survie et conduit à des maladies auto-immunes chez les femmes, E2 affectent le développement de

cellules B, l'augmentation non seulement la survie, mais aussi l'expansion et d'activation des cellules auto-réactive dans la zone marginale (**Grinaldi et al., 2001**).

Le nombre de lymphocytes B ne change pas avec le cycle menstruel. Après la ménopause, le nombre de B lymphocytes est similaire ou inférieur au cours de le fertile (**Auerbach et al., 2002**).

- **Anticorps (Ac)**

Les femmes ont des taux plasmatiques d'IgG et d'IgM plus élevés que les hommes. Cette différence apparaît pendant la puberté et reste seulement pendant les années fertiles de la femme (**Beagley et al., 2003**). Ces observations ont suggéré un effet stimulateur des hormones sexuelles féminines et un effet inhibiteur de testostérone (**Bouman et al., 2005**). Les anticorps antinucléaires sont les plus auto-anticorps répandus dans les maladies auto-immunes et ils sont inclus comme critère de diagnostic pour certains d'entre eux, comme la LED. Il existe également des différences entre les hommes et les femmes dans la population, donc les femmes minces présentent une plus grande concentration sanguine des ANA que les femmes obèses, mais cela ne se produit pas chez les hommes (**Almeida et al., 2008**). Les œstrogènes induisent une activation polyclonale des cellules B chez l'homme, en augmentant la production d'IgG et d'IgM et induisent un changement d'isotype en cellules mononuclées du sang périphérique des hommes et femmes, tandis que la testostérone inhibe la production d'immunoglobulines précitées (**kanda et al., 1999**).

- **Facteurs anti _apoptotiques**

Les œstrogènes sont impliqués dans la régulation de l'apoptose et augmentant l'expression de protéines anti-apoptose Bcl-2 (**Thompson et al., 1995**). Cette protéine bloque l'induction de tolérance, favorisant la survie et le développement de lymphocytes T auto réactifs. Cellules T de patients atteints de SLE express des niveaux plus élevés de Bcl-2 que ceux des patients du groupe témoin (**Bynoe et al., 2000**).

4. Sensibilités des maladies chez les deux sexes

Des dimorphismes sexuels ont été documentés dans l'immunité et en effet, des manifestations cliniques des maladies infectieuses ou auto-immunes (**Sébastien et al., 2017**). Les maladies et la malignité diffèrent entre les femmes et les hommes, les femmes sont plus "immunocompétents" que les hommes, elles sont également plus résistantes contre les

maladies infectieuses ceci, cependant, vient au prix des femmes étant plus sensibles aux maladies auto-immunes, ces effets sont communément attribué à des différences sexuelles en endocrinologie (**Figure 8**) (**Charles et al., 2009**).

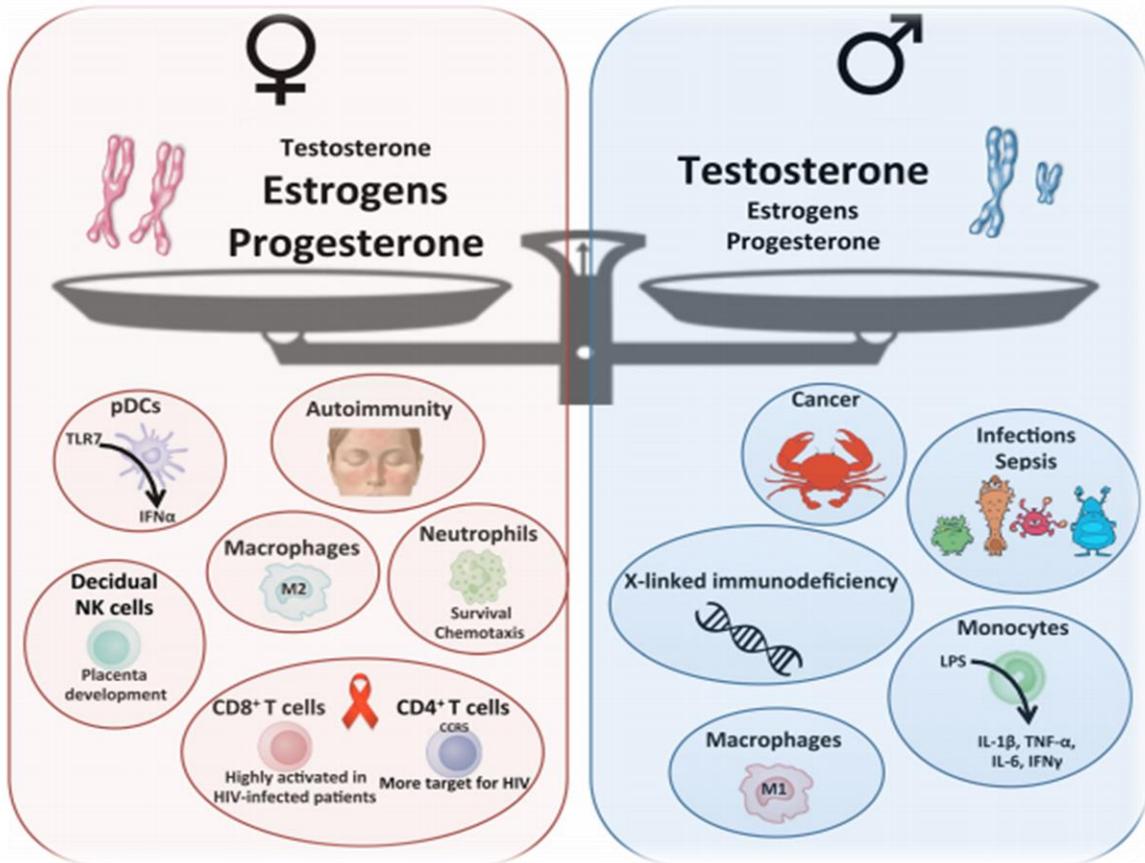


Figure 8 : les changements dans les réponses immunitaires et la sensibilité de maladies chez les femmes et les hommes. (**Sébastien et al., 2017**).

4.1. Maladie inflammatoire

L'inflammation est un processus naturel et protecteur résultant d'une agression ayant pour origine des éléments physiques ou des éléments solides exogènes ou endogènes et qui peut parfois devenir délétère lorsqu'il est victime d'un dysfonctionnement qui conduit à des maladies inflammatoires qui peut concerner l'ensemble des organes et tissus du corps, dont la peau, les articulations, le cerveau ou encore le système digestif [19].

Les femmes montrent une réponse du système immunitaire plus actif par rapport aux hommes, et les hommes peuvent montrer plus sévères manifestation des maladies inflammatoires.

En fait, testostérone a un effet anti inflammatoire (régulation négative) sur les cellules NK, production de TNF- α , et le récepteur toll-like 4, alors qu'il augmente la production d'IL-10 anti-inflammatoire (Sébastien *et al.*, 2017). Au contraire, les œstrogènes augmentent la réponse du système immunitaire à médiation cellulaire et humorale, la cytotoxicité des cellules NK et la production de pro-cytokines inflammatoires IL-1, IL-6 et TNF- α (Gomez *et al.*, 2015).

En effet les hormones sexuelles émergent comme un important épidémiologique facteur de risque de l'incidence présentation, et la progression de plusieurs maladies-t-elle que :

4.1.1. Covid-19

La nouvelle maladie coronavirus 2019 (COVID-19) semblent être caractérisée par une réponse immunitaire exagérée avec hypercytokinémie conduisant à une infiltration des poumons et syndrome de détresse respiratoire aiguë (Racha *et al.*, 2020).

Les femmes ont une réponse immunitaire plus forte face aux infections. Cette inégalité n'est pas entièrement une surprise. « C'est une tendance que nous avons constatée dans de nombreuses infections virales des voies respiratoires : l'évolution tend à être plus grave chez les patients de sexe masculin » [20].

En outre les hormones sexuelles féminines (les œstrogènes et la progestérone), jouaient un rôle anti-inflammatoire, influençaient les cellules immunitaires, stimulaient la production d'anticorps, favorisaient la réparation des cellules pulmonaires, lutter contre la tempête de cytokines pro-inflammatoires, et inhibaient le récepteur ACE2, voie d'entrée du coronavirus dans les cellules. Autrement dit, ces hormones permettraient de protéger les femmes contre certains symptômes. Cela suggère que les femmes enceintes sont devenues symptomatiques (21). Selon des données récentes du CDC aux États-Unis, 38 071 femmes enceintes ont contracté la COVID-19, avec 51 décès, soit un taux 0,13% contre 2% pour les femmes non enceintes. " Les femmes enceintes sont 15 fois moins susceptibles de mourir de la Covid-19 que les autres femmes » [20].

Pour les hommes, un faible taux de testostérone signifie un risque élevé de Covid-19 sévère. Si un homme avait un faible taux de testostérone, son risque d'avoir un Covid-19

sévère - c'est-à-dire son risque de nécessiter des soins intensifs ou de mourir - était beaucoup plus élevé que les hommes qui avaient plus de testostérone circulante [4].

4.1.2 L'asthme

L'asthme allergique est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une hyperréactivité bronchique. Induite par des allergènes normalement inoffensifs. Chez des sujets génétiquement prédisposés, ces allergènes déclenchent une activation de la réponse immunitaire et une inflammation chronique des voies aériennes supérieures (**Lambrecht et Hammad, 2015**).

Il existe des disparités sexuelles dans la prévalence et la sévérité de l'asthme. La maladie est plus élevée chez les garçons que chez les filles avant l'adolescence, cette tendance s'inverse à la puberté, les femmes deviennent plus susceptibles à l'asthme que les hommes. Ce qui explique l'action protectrice des hormones sexuelles mâles sur le développement de l'asthme (**Carey et al., 2007**).

Les cellules lymphoïdes innées du groupe 2 (ILC2) jouant un rôle central dans l'induction de l'inflammation des voies respiratoires (**Warren et al., 2017**). Ou les allergènes déclenchent la production d'alarmines (TSLP, IL-33, IL-25) par les cellules épithéliales. Ces cytokines activent les ILC2 résidentes qui produisent de l'IL-13, (une cytokine clé pour la migration des cellules dendritiques (DC) et l'inflammation de type 2). Les femmes présentent deux fois plus d'ILC2 que les hommes au niveau des poumons. Les hommes développent donc une inflammation pulmonaire moins sévère que les femmes (**Robinette et al., 2015**). Car la signalisation androgénique limiter le développement des ILC2 à l'état basal dans la moelle osseuse sur les progéniteurs des ILC2 (ILC2p) (a) en modulant négativement l'expression du récepteur de l'IL-2 et/ou dans les tissus (b), et lors de la réponse inflammatoire (**Figure 9**).

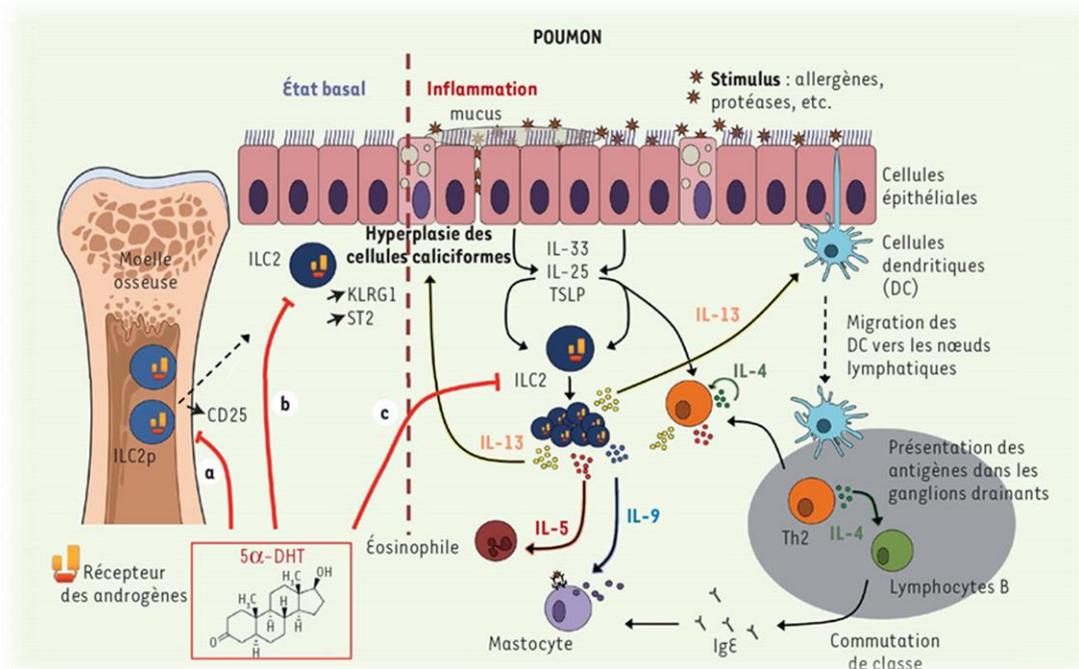


Figure 9 : Mécanisme d'inhibition par les androgènes de l'inflammation pulmonaire de type 2 (Sophie *et al.*, 2018).

4.2. Maladie auto-immune

L'auto-immunité est le troisième type de maladie le plus courant aux Etats-Unis. La plupart des patients auto-immuns sont diagnostiqués entre l'âge de 20ans et 60ans (vadasz *et al.*, 2013). Les maladies auto-immunes surviennent lorsque le système immunitaire attaque et détruit les organes et les tissus de son propre hôte. En dehors de génétique et les facteurs environnementaux, les œstrogènes et d'autres hormones stéroïdes jouées un rôle fondamental dans l'expression de ces maladies (Ansar et Talal., 1991). Et la grande majorité des patients sont des femmes (Figure 10).

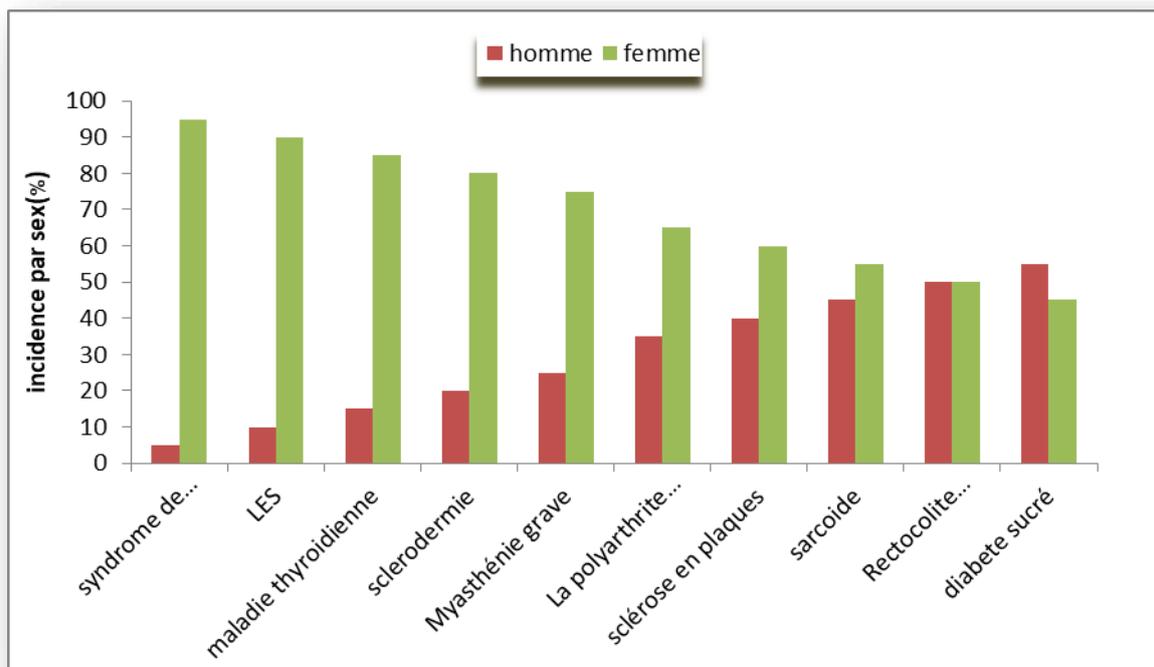


Figure 10 : Distribution par sexe des principales maladies auto-immunes aux États-Unis (Allison *et al.*, 2019).

4.2.1. Lupus Erythémateux Systémique

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une affection auto-immune liée à des facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux. Elle est caractérisée par la production d'auto-anticorps associés à une réponse inflammatoire excessive et à des atteintes d'organe (Chizzolini and Vanini., 2005).

Le lupus érythémateux systémique est celle qui possède la plus forte prédilection pour le sexe féminin (85% du nombre total de cas, particulièrement en âge gestationnel) suggère que les hormones sexuelles féminines et tout particulièrement les œstrogènes jouent un rôle important dans sa pathogenèse. En effet, le LES est plus sévère chez les femmes et il l'est moins après la ménopause Parallèlement, les niveaux d'androgènes sont bas chez les patientes lupiques, surtout chez celles avec une forme sévère. Les hommes lupiques ont aussi des taux d'androgènes significativement réduits (Chizzolini et Vanini., 2005).

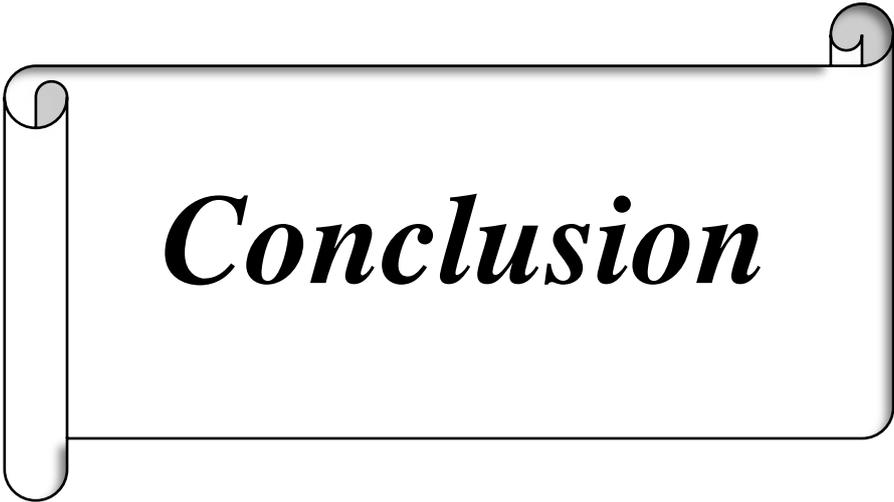
La grossesse est une période à risque déposée lupique, en particulier rénale. Un lupus actif en début de grossesse est associé à une augmentation de la mortalité fœtale et périnatale, de la prématurité et du retard de croissance in utero(RCIU) (Corté *et al.*, 2002).

4.2.2. Polyarthrite Rhumatoïde (PR)

Est la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. Comme beaucoup de maladies auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde est une maladie multifactorielle, relevant de certains facteurs ; génétiques, psychologiques, hormonaux, environnementaux, immunologiques (**Berglin et al., 2010**). Son incidence est nettement supérieure chez la femme que chez l'homme, ce qui a suggéré l'importance des hormones sexuelles dans la susceptibilité de la maladie (**Kawtar et al., 2013**). Chez les femmes, la PR débute le plus souvent après la ménopause avec un pic d'incidence entre 45 et 75 ans (**Zink et al., 2001**).

Les effets des œstrogènes et de la progestérone au cours de la PR semblent être très différents de ceux observés au cours du LES notamment en ce qui concerne l'activité de la maladie. (**Véronique, 2020**).

Un certain nombre de facteurs sont associés aux effets de risque par rapport aux effets protecteurs des hormones dans la PR. Différents états hormonaux, y compris la grossesse, le post-partum, l'allaitement et les hormones exogènes, y compris les contraceptifs oraux (OC), l'hormonothérapie substitutive post ménopausique (THS) et l'administration d'hormones pour le traitement de l'infertilité modifient le milieu hormonal et sont associés différemment à la PR. De faibles taux d'œstrogènes tels qu'un âge précoce à la ménopause, une multiparité, un allaitement plus long (> 17 mois) sont associés à un risque accru de PR. La grossesse protège le développement de la PR et l'activité de la maladie, tout comme le THS et les CO. Les tissus synoviaux des patients atteints de PR ont une expression plus élevée du RE β que du RE α , et l'inflammation induit son expression pour induire davantage les cytokines pro-inflammatoires TNF, IL-1 β et IL-6 par les PBMC (**Straub, 2007**). (une fonction ovarienne diminuée et une diminution des taux d'œstrogènes circulants à la ménopause induisent ces cytokines et E2 les inhibe dans les PBMC des femmes ménopausées).



Conclusion

Comme suggéré par les changements dans les manifestations des maladies il y a une influence significative des hormones sexuelles sur l'équilibre immunologique, car les femmes montrent un système immunitaire plus active réponse par rapport aux hommes, et les hommes peuvent montrer plus sévères manifestations des maladies inflammatoires. En fait, l'impact des hormones sexuelles sur la réponse immunitaire qui en résulte via des métabolites secondaires se liant à des récepteurs tels que les récepteurs des œstrogènes (ER). Qui entraînent une variabilité des phénotypes de la maladie, telle que les maladies auto-immunes et inflammatoires.

Le biais du sexe dépend de la vaste gamme d'effets des hormones sexuelles sur le système immunitaire et les organes cibles, ils régulent les mécanismes moléculaires de système immunitaires innés et adaptatifs et contrôlent les réponses immunitaires.

En fait, la testostérone a un effet de régulation négatif (inhibiteur) sur la réponse immunitaire en général et l'auto-immunité en particulier par des mécanismes agissant directement sur des cellules du système immunitaire telle que les cellules NK, la production de TNF- α , alors qu'il augmente la production d'IL-10 anti-inflammatoire. Au contraire, les œstrogènes augmentent le système immunitaire à médiation cellulaire et réponse humorale, la cytotoxicité des cellules NK et la production de pro-cytokines inflammatoires. Les deux systèmes immunitaire inné et adaptatif montrent les différences chez les patients féminins et masculins.

- ✚ Allison, C., Michelle, K., Johan, E. (2019). Sex bias in autoimmunity. *Curr Opin rheumatol*; 31: 53-61
- ✚ Almeida, G.D., Cabrera, L.A., Rguez Pérez, M.C., Domínguez, C.S., González, H.A., Castro, F.R. (2008). Inverse association between obesity and antinuclear antibodies in women. *J Reumatol*; 35:2449–51.
- ✚ Ansar, A.S; Talal, N. (1991). Sex hormones and the immune system. *Baillieres Clin Rheumatol*; 4:13-31.
- ✚ Assié, G., Rosenberg, D., Clauser, E., Bertherat, J. (2004). Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action : récepteurs membranaires. *EMC – Endocrinol* ; 1 :169–199.
- ✚ 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. *Fertil Steril* ;78:83–9
- ✚ Baker, f.D., Wolf, B., Peoples, C., Fike, J., Silver, K., Laffoon, M. (2019). Estradiol levels are elevated in older men with diffuse cutaneous SSc and are associated with decreased survival. *Arthritis Res Ther*. 21(1):85.
- ✚ Beagley, K.W., Gockel, C.M. (2003). Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol Med Microbiol* ;38:13–22
- ✚ Becker, K.L. (2001). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3rd Ed, *Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, United states*, 2512p.978-0-7817-1750-2
- ✚ Berglin, E., Kokkonen, H., Einarsdottir, E., Agren, A., Rantapää, D.S. (2010). Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol*; 39(6):454-60.
- ✚ Boron, W.F., Boulpaep, E.L. (2003). Medical Physiology: a cellular and molecular approach, Philadelphia, Saunders: 1300.1319.
- ✚ Bouman, A., Heineman, M.J., Faas, M.M. (2005). Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* 11:411–423

- ✚ **Bouman, A., Heineman, M.J., Faas, M.M. (2005).** Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* ;11:411–23
- ✚ **Bouman, A., Moes, H; Heineman, M.J., Leij, L.F., Faas, M.M. (2001).** The immune response during the luteal phase of the ovarian cycle: increasing sensitivity of human monocytes to endotoxin. *Fertil Steril* ;76:555–9
- ✚ **Bouman, A., Schipper, M., Heineman, M.J., Faas, M.M. (2004).** Gender difference in the non-specific and specific immune response in humans. *Am J Reprod Immunol* ;52:19–26
- ✚ **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*; 19:193–200.
- ✚ **Butterworth, M., McClellan, B., Allansmith, M. (1967).** Influence of sex in immunoglobulin levels. *Nature*; 214: 1224–5.
- ✚ **Bynoe, M.S., Grimaldi, C.M., Diamond, B. (2000).** Estrogen up-regulates Bcl-2 and blocks tolerance induction of naive B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* ;97:2703–8
- ✚ **Carey, M.A., Card, J.W., Voltz, J.W. (2007).** It’s all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends Endocrinol Metab*; 18: 308-13.
- ✚ **Charles, L., Nunn, Patrik, L., Rhiannon, P., Jens, R. (2009).** On sexual dimorphism in immune function *Phil. Trans. R. Soc. B.* 364, 61-69
- ✚ **Chizzolini, C., Vanini, C. (2005).**Lupus érythémateux systémique (LES): hormones sexuelles, contraception et grossesses *Rev Med Suisse* ; 1 : 991-4
- ✚ **Cortés-Hernández, J., Ordi-Ros, J., Paredes, F. (2002).** Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus:A prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology* ; 41:643-50.
- ✚ **Cuzin, B., Giuliano, F., Jamin, C.h., Legros, J., Lejeune, H., Rigot, J.,Roger M.(2003).** Diagnostic, traitement et surveillance de l’hypogonadisme de survenue tardive chez l’homme. Recommandations officielles de l’International Society for the Study of the Aging male (ISSAM) et commentaries. *Ann Endocrinol* ; 64(4) : 289-304.
- ✚ **Eric, P.w., Hershel, R., Kevin, T.S. (2013).** physiologie Humaine (les mécanismes du fonctionnement de l’organisme) 6-édition,Ed,Chenelière, Canada P766
- ✚ **Espinosa, E., Chillet, P. (2010) :** Immunologie. Ed max keting S.A, 40/432p.
- ✚ **Ganong, W. (2005).** Physiologie médicale. Paris, De Boeck Université, 849 p.

- ✚ **Garrett, R.H., Grisham, C.M. (2000).** Biochimie. Paris, De Boeck Université, 1254p
- ✚ **Géraud, G., Donnet, A. (2013).** Migraine et hypothalamus. *Rev Neurol* ; 169 : pp. 372–379.
- ✚ **Giltay, E.J., Fonk, J.C., Von Blomberg, B.M., Drexhage, H.A., Schalkwijk, C., Gooren, L.J. (2000).** In vivo effects of sex steroids on lymphocyte responsiveness and immunoglobulin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* ; 85:1648–57.
- ✚ **Gomez, A., Luckey, D., Taneja, V. (2015).** The gut microbiome in autoimmunity: sex matters. *Clin Immunol* ; 159: 154–162.
- ✚ **Gorelick, D.A., Habenicht, L.M. (2020).** Endocrine Systems, in: The Zebrafish in Biomedical Research. 1stEd, *Academic Press.U.S* :165–179.
- ✚ **Grimaldi, C.M., Cleary, J., Dagtas, A.S., Moussai, D., Diamond B. (2002).** Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *J Clin Invest*; 109:1625–33
- ✚ **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. *J Immunol*.176:2703–110.
- ✚ **Guery, J-C., Tostain, J., ROSSI, D. (2004).** Androgènes, Hématopoïèse et immunité-androgènes et immunité. *Prog Urol* ;14, 801-804
- ✚ **Hanssens, S., Salzet, M., Vinatier, D. (2012).** Immunological aspect of pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* ; 41(7):595–611.
- ✚ **Hiller-Sturmhöfel, S., Bartke, A. (1998).** The Endocrine System. *Alcohol Health Res World*; 22: pp.153–164.
- ✚ **Ibn Hadj Hassine, A. (2014).** Evaluation de l'activité ostrogénique de contaminants et développement d'un bio-récepteur d'affinité pour la détection d'une xéno-hormone. Thèse de doctorat. Ecole Nationale Supérieure Des Mines, Saint-Étienne France.147p.
- ✚ **Ida, A ; Tsuji, Y ; Muranaka, J ; Kanazawa, R ; Nakata, Y ; Adachi, S. (2000).** IL-18 in pregnancy; the elevation of IL-18 in maternal peripheral blood during labour and complicated pregnancies. *J Reprod Immunol*; 47:65–74.
- ✚ **Isse, K., Specht, SM., Lunz, J.G., Kang, L., Mizuguchi, Y., Demetris, AJ. (2010).** Estrogen stimulates female biliary epithelial cell interleukin-6 expression in mice and humans. *Hepatology* 51:869–80

- ✚ **Isselbacher, K.J., Martin, J.B., Braunwald, E., Fauci A.S., Wilson, J.D., Kasper, D.L. (1995).** Harrison Principe de Médecine Interne. TomeII, 13ThEd, Arnett Blackwell, Paris. P 2527
- ✚ **Jean-Francois, T. (2016).** L'Etude de la fonction biologique et de la cristallogénèse de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase type7. Thèse de doctorat ; Université Laval, Québec, Canada p: 130
- ✚ **Kanda, N., Tamaki, K. (1999).** Estrogen enhances immunoglobulin production by human *PBMCs*. *J Allergy Clin Immunol*. 103:282–8.
- ✚ **Kanda, N., Tamaki, K. (1999).** Estrogen enhances immunoglobulin production by human *PBMCs*. *J Allergy Clin Immunol*; 103:282–8.
- ✚ **Katherine, S.R., Felix, R.D., Jessica, T., Deborah, J.T., Andrew, R.W., Anubha, M., Robin, N. B., Laura, W., Susan, M., Alexander, S., Busch, A., Wareham, J., Stephen, B., Anna, M., Ken, K.O., Timothy, M., Frayling, J.R., Perry, B. (2020).** Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nature Medicine*; 26:252–258
- ✚ **Kawtar, N., Saadia, J., Houcine, B., Wafae, R., Naima, S., Ouafaa, M. (2013).** Effet de la contraception orale sur la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mar Rhum* ; 25 : 14-9
- ✚ **Kim, W.U., Min, S.Y., Hwang, S.H., Yoo, A., Kim, K.J., Cho, C.S. (2010).** Effect of oestrogen on T cell apoptosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 161:453–8.
- ✚ **Klein, L., Katie, L. (2016).** Sex differences in immune responses. *Nature reviews / Immunologie*: 16; pp.626
- ✚ **Klein, S.L., Flanagan, K.L. (2016).** Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 16:626–638
- ✚ **Koh, Y.T., Gray, A., Higgins, SA., Hubby, B., Kast, W.M. (2009).** Androgen ablation augments prostate cancer vaccine immunogenicity only when applied after immunization. *Prostate*; 69(6):571–84.
- ✚ **Lambrecht, B.N., Hammad, H. (2015).** The immunology of asthma. *Nat Immunol*; 16: 45-56.
- ✚ **Mader, S.S. (2010).** Biologie humaine. 1èreEd, De Boeck Supérieur, *Bruxelles*,484p.

- ✚ **Mao, X., Wu, Y., Diao, H., Hao, J., Tian, G., Jia, Z. (2014).** Interleukin-6 promotes systemic lupus erythematosus progression with Treg suppression approach in a murine systemic lupus erythematosus model. *Clin Rheumatol.* 33:1585–93.
- ✚ **Maskill, J.K., Laird, S.M., Okon, M., Li, T.C., Blakemore, A.I. (1997).** Stability of serum interleukin-10 levels during the menstrual cycle. *Am J Reprod Immunol* ;38:339–42.
- ✚ **McKay, L.I., Cidlowski, J.A. (1999).** Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor signaling pathways. *Endocr* ;20:435–59.
- ✚ **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* ; 69:44–58.
- ✚ **Miyagi, M., Aoyama, H., Morishita, M., Iwamoto, Y. (1992).** Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Periodontol* ;63:28–32
- ✚ **Molloy, E.J., O’Neill, A.J., Grantham, J., Sheridan, P.M., Fitzpatrick, J.M., Web, D.W. (2003).** Sex-specific alterations in neutrophil apoptosis: the role of estradiol and progesterone. *Blood* ; 102:2653–9.
- ✚ **-Mylène, C. (2011).** Effets des hormones stéroïdes sexuelles non traitées dans les effluents municipaux. Thèse de doctorat. Centre universitaire de formation en environnement université de sherbrooke, québec, canada .pp 92
- ✚ **Natoli, G., Ostuni, R. (2019)** Adaptation and memory in immune responses. *Nat Immunol.* 20(7):783–92.
- ✚ **Petri, M., Kim, M.Y., Kalunian, K.C., Grossman, J., Hahn, B.H., Sammaritano, L. (2005).** Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* ; 353(24):2550–8
- ✚ **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. *Immunol Lett* 97:107–113
- ✚ **Piccinni, M.P., Giudizi, M.G., Biagiotti, R., Beloni, L., Giannarini, L., Sampognaro, S. (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. *J Immunol* ;155:128–33
- ✚ **Piccinni, M.P., Scaletti, C., Vultaggio, A., Maggi, E., Romagnani, S. (2001).** Defective production of LIF, M-CSF and Th2-type cytokines by T cells at fetomaternal interface is associated with pregnancy loss. *J Reprod Immunol* ;52:35–43
 - ✚ **Polgar, B., Barakonyi, A., Xynos, I., Szekeres-Bartho, J. (19991).** The role of gamma/delta T cell receptor positive cells in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* ;41:239–44
 - ✚ **Poonia, S., Chawla, S., Kaushik S., Sengupta D. (2019).** Pathway Informatics, in: Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology. *Elsevier* 796-804p.
 - ✚ **Posma, E., Moes, H., Heineman, M.J., Faas, M. (2004).** The effect of testosterone on cytokine production in the specific and non-specific immuneresponse. *Am J Reprod Immunol* ;52:237–43
 - ✚ **Rasha, A., Al-Lami, M.D., Randall, J., Urban, M.D., Elena Volpi, M.D., Ammar, M.A., Algburi, M.D., Jacques, B. (2020).** Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19). *Mayo Clin Proc*; 95(8):1710-1714.
 - ✚ **Rawlings, D.J., Metzler, G., Wray-Dutra, M., Jackson, S.W. (2017).** Altered B cell signalling in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 17:421–36.
 - ✚ **Recalde, G., Moreno-Sosa, T., Yudica, F., Quintero, C.A., Sanchez, M.B., Jahn, G.A. (2018).** Contribution of sex steroids and prolactin to the modulation of T and B cells during autoimmunity. *Autoimmun*. 17(5):504–12.
 - ✚ **Robinette, M.L., Fuchs, A., Cortez, V.S. (2015).** Transcriptional programs define molecular characteristics of innate lymphoid cell classes and subsets. *Nat Immunol*; 16 : 306-17.
 - ✚ **Sanchez-Guerrero, J., Uribe, A., Jimenez-Santana, L., Mestanza-Peralta, M., Lara-Reyes, P., Seuc, A.H. (2005).** A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* ;353(24):2539–49.
 - ✚ **Schwartz, N., Verma, A., Schwartz, CB., Schwartz, Z., Boyan, BD. (2016).** Rapid steroid hormone actions via membrane receptors. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Mol Cell Res*. 1863(9):2289–98.

- ✚ **Sébastien, J., Kevin, B., Cecilia, G. (2017).** Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clinic Rev Allerg Immunol*; 56(3): 308-321
- ✚ **Seillet, C., Laffont, S., Tremollieres, F., Rouquie, N., Ribot, C., Arnal, J.F., Douin-Echinard, V., Gourdy, P., Guery, J.C. (2012).** The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor alpha signaling. *Blood* 119:454–464
- ✚ **Sema, P., Homaei, A., Akondi, B.R., Biswa, R.M. (2018).** Œstrogène : The necessary evil for human health, and ways to tame it. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 102:403-411.
- ✚ **Sever, R., Glass, CK.(2013).** Signaling by nuclear receptors. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* :5(3):a016709–a016709.
- ✚ **Sherwood, L. (2012).** Introduction to Human Physiology. Eighth edition. Thomson Brooks/Cole, Australia: 121.
- ✚ **Sophie, L., Eve, B., Jean-Charles, G. (2018).** Biais de sexe dans l’asthme allergique Androgènes et cellules lymphoïdes innées de groupe 2. *médecine/sciences* ; 34 : 247-52
- ✚ **Straub, R.H. (2007).** The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*; 28:521–74.
- ✚ **Straub, R.H. (2007).** The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 28:521–574
- ✚ **Sulke, A.N., Jones, D.B., Wood, P.J. (1985).** Variation in natural killer activity in peripheral blood during the menstrual cycle. *Br Med J (Clin Res Ed)* ;290:884–6
- ✚ **Tan, I.J., Peeva, E., Zandman-Goddard, G. (2015).** Hormonal modulation of the immune system – A spotlight on the role of progestogens. *Autoimmun*; 14(6):536–42.
- ✚ **Tengstrand, B., Carlström, K., Hafström, I. (2002).** Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism. *Rheumatol (Oxford)*. 41(3):285–9.
- ✚ **Thomas, M.P., Potter, B.V. (2013).** The structural biology of oestrogen metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 137:27–49
- ✚ **Thompson, C.B. (1995).** Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science*; 267:1456–62.

- ✚ **Thongngarm, T., Jenkins, J.K., Ndebele, K., McMurray, R. (2003).** Estrogen and progesterone modulate monocyte cell cycle progression and apoptosis. *Am J Reprod Immunol* ;49:129–38

- ✚ **Vadasz, Z., Haj, T., Kessel, A., Toubi, E. (2013).** Age-related autoimmunity; *BMC Med* 11 :94

- ✚ **Vaishali, R.M. (2018).** Sex hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Frontiers in Immunology* ; 9:2279.

- ✚ **Véronique, L.G. (2020).** Hormones sexuelles et auto-immunité. *Presse Med Form* ; 1: 36–41

- ✚ **Warren, K.J., Sweeter, J.M., Pavlik, J.A. (2017).** Sex differences in activation of lung-related type 2 innate lymphoid cells in experimental asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 118: 233-34.

- ✚ **Weeding, E., Sawalha, A.H. (2018).** Deoxyribonucleic acid methylation in systemic lupus erythematosus: implications for future clinical practice. *Front Immunol.* 9:875.

- ✚ **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. *Fertil Steril*;74:261–7

- ✚ **Yovel, G., Shakhar, K., Ben, E.S. (2001).** The effects of sex, menstrual cycle, and oral contraceptives on the number and activity of natural killer cells. *Gynecol Oncol* ;81:254–62.

- ✚ **Zink, A., Listing, J., Klindworth, C., Zeidler, H. (2001).** The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: I. Structure, aims, and patients. *Ann Rheum Dis*; 60(3):199–206.

Références web :

- ✚ [1]Gasper. (2018). Les différents types d'hormones. <https://www.superprof.fr/ressources/sport-danse/sport/licence-deuxieme-annee/systeme-hormonal-sport1/action-cellulaire.html?fbclid=IwAR2y1OxEvm6G80ETkFwW1tlWfJbp3KOWkFWPNu2NxDETZSKWB06jpL2-jxE>. (consulter avril 2021).
- ✚ [2]Sanchari Sinha Dutta (2019): Histoire d'endocrinologie ([https://www.news-medical.net/health/Endocrinology-History-\(French\).aspx?fbclid=IwAR3Pv25ztEl1NcV9oGMfkZFdsRwakcFva7CqeZ1V9ojto6NpbS9FuuMd0lo](https://www.news-medical.net/health/Endocrinology-History-(French).aspx?fbclid=IwAR3Pv25ztEl1NcV9oGMfkZFdsRwakcFva7CqeZ1V9ojto6NpbS9FuuMd0lo)) .(consulter avril 2021).
- ✚ [3]Aldo, C. (2017) :les hormones sexuelles (https://www.gfmer.ch/Presentations_Fr/Hormones_sexuelles.htm?fbclid=IwAR0ObjV1qHRWNvaZ9am5zjdheEAmf0w72BmnNzCSK2uTHo16XtiJNYwuTdM). (consulter avril 202).
- ✚ [4]Johanna Amselem (2021) : testostérone : quel est son rôle chez l'homme et chez la femme (<https://www.santemagazine.fr/sante/dossiers/physiologie/testosterone-quel-est-son-role-chez-lhomme-et-chez-la-femme-332393?fbclid=IwAR2m0l1uGyWvT094oXKBy-6KWhZEydL92438gA3aCAttIjopJIKhXyCtp-E>). (Consulter mai 202).
- ✚ [5]Alexander Mitiuc (2011) : Maladies inflammatoires : la testostérone, l'hormone qui protège les hommes (www.santelog.com/actualites/maladies-inflammatoires-la-testosterone-lhormone-qui-protege-les-hommes?fbclid=IwAR3Pv25ztEl1NcV9oGMfkZFdsRwakcFva7CqeZ1V9ojto6NpbS9FuuMd0lo#:~:text=le%20Dr%20Pergola,-.Les%20hormones%20sexuelles%20mâles%20jouent%20un%20rôle%20clé%20dans%20la,la%20testostérone%20contre%20l'artérioscléros.) (Consulter juin 2021).
- ✚ [6]Annabelle Iglesias(2018) :Testostérone (https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/sa_377_testosterone.htm?fbclid=IwAR39yb80nZxpuYTyWSkpGSyabl-VvTBzzC50H28P29eHtoVMwslsRxZkTKk) . (Consulter juin 2021).

- ✚ [7] **Lise Lafaurie (2020)** : Dérèglement hormonal chez l'homme : symptômes, cause et traitement (<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2643835-dereglement-hormonal-homme-symptomes-cause-diagnostic-traitement-que-faire/?fbclid=IwAR1XKaDsVjIR6IzEgspbY2gRk22CWz2XqSwNbrETKZR9D8EzM DNzZXJpIrM>) . (Consulter Avril 2021).
- ✚ [8] **Ingrid Haberfeld (2019)** : Testostérone (homme, femme) : taux, dosage et comment l'augmenter (https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2513802-testosterone-homme-femme-taux-dosage-comment-l-augmenter/?fbclid=IwAR3-XZSggRErnCIQ5kWMfZrMJBhx_QLB_4RuxVMrVy0O5FyhKhlDsqNANAU) . (Consulter avril 2021).
- ✚ [9] **Mathilde Debry (2019)** : Santé cardiaque : avoir trop de testostérone est mauvais pour les hommes (https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/28500-Sante-cardiaque-testosterone-mauvais-hommes?fbclid=IwAR2CKCg_d8PvTIBYc7SFVTNhAPjOiC0r_OaziE9Lph-9QYC10R-R6IastgM) . (Consulter mai 2021).
- ✚ [10] **Hélène Bour (2017)** : Gynéco : à quoi servent les oestrogènes. (https://www.topsante.com/medecine/gyneco/menopause/gyneco-a-quoi-servent-les-oestrogenes-251083?fbclid=IwAR0Iwwol2e_teF-oJQpznR1JLI4q99FfBQCKr2Iu0cVFy7-c0RuQRRba9). (Consulter mai 2021).
- ✚ [11] **Sherry Christiansen (2021)** : **What Women Should Know About Having Low Estrogen** Causes, Symptoms, and Treatment (<https://www.verywellhealth.com/low-estrogen-levels-4588661>) . (Consulter avril 2021).
- ✚ [12] **Alana Biggers (2018)**: What are the symptoms of high estrogen ? (https://www.medicalnewstoday.com/articles/323280?fbclid=IwAR2zjwxDRW2fmrddvj_Nif8TgEP9nGLcA5798AolqK-ueMZuuTYIG7KmvJg). (Consulter avril 2021).
- ✚ [13] **Holly Ernst (2018)**: low Progesterone: Complication, Causes, and More (https://www.healthline.com/health/womens-health/low-progesterone?fbclid=IwAR3xSgJ3p9jhaTuwBLEzuoC9foghTrQZE2LhGcKUr81H_FboW6hQseYAMrw). (Consulter avril 2021).
- ✚ [14] **Ingrid Haberfeld (2020)** : Progestérone : définition, injection, taux, effet secondaire (<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2617947->

- [progesterone-definition-injection-taux-effet-secondaire-aliments-exces/?fbclid=IwAR2y1OxEvm6G80ETkFwW1tlWfJbp3KOWkFWPNu2NxDETZSKWB06jpL2jxE#:~:text=La%20progest%C3%A9rone%20peut%20%C3%AAtre%20administr%C3%A9e,pas%20pour%20la%20voie%20vaginale\)](https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/sa_375_erone.htm?fbclid=IwAR2y1OxEvm6G80ETkFwW1tlWfJbp3KOWkFWPNu2NxDETZSKWB06jpL2jxE#:~:text=La%20progest%C3%A9rone%20peut%20%C3%AAtre%20administr%C3%A9e,pas%20pour%20la%20voie%20vaginale) . (Consulter avril 2021).
- ✚ [15] **Jennifer Noble (2018)**: High progesterone symptoms: What Are They And What Cause Them ? (<https://knox.villagesoup.com>). (Consulter mai 2021).
- ✚ [16] **Anonyme (2021)**. 5 Hormone Imbalances to Be Aware Of Cor-ti-sol, estro-gen, insulin, prog-es-terone and testosterone (<https://www.dupagemedicalgroup.com/health-topic/five-hormone-imbalances-to-be-aware-of?fbclid=IwAR1JHPUESckNahW7ObksQM90xofkl8nGBJo9MFdHeH5gPV8kvPZwUXL3Se4>) . (Consulter mai 2021).
- ✚ [17] **David Bême (2018)** : Dosage de la progestérone (https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/sa_375_erone.htm?fbclid=IwAR2GrfHbBwgszWFpWKv3n5PIRf-SeqIx0Wwfd_hHVjvtOJMgKnGtJHd62n8). (consulter mai 2021).
- ✚ [18] **Camille Gaubert (2018)** : Inflammation : définition, causes, traitements (https://www.sciencesetavenir.fr/sante/systeme-sanguin/inflammation-definition-causes-traitements_120001?fbclid=IwAR0Z11VQcpvm3GGqOAXxvML9nBJbAKUYrGmYXXuz5-nfJyW2HftN01_i8TE). (Consulter juin 2021).
- ✚ [19] **Anonyme (2020)**. Une étude montre le rôle protecteur des hormones sexuelles féminines contre la COVID-19 (<https://www.santemagazine.fr/actualites/actualites-sante/une-etude-montre-le-role-protecteur-des-hormones-sexuelles-feminines-contre-la-covid-19-873496#Des-hormones-qui-permettent-d'%C3%A9viter-la-temp%C3%AAte-de-cytokines>) . (Consulter juin 2021).
- ✚ [20] **Anonyme (2020)**. Les hormones sexuelles féminines protégeraient contre les formes graves de Covid-19. (<https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-hormones-sexuelles-feminines-protgeraient-formes-graves-covid-19-61222/>). (Consulter juin 2021).

Les hormones sexuelles, sont des substances chimiques produites par des glandes sexuelles ou des autres organes, ce sont les moteurs de la reproduction humaine, responsables du développement sexuel et du contrôle du cycle menstruel.

Il y a une influence significative des hormones sexuelles (œstrogène, progestérone, testostérone) sur l'équilibre immunologique, elles modulent différemment le développement et l'activité de l'immunité innée et adaptative.

En fait, testostérone a un effet de régulation négative sur la réponse immune en général et l'auto-immunité en particulier par des mécanismes agissant directement sur des cellules du système immunitaire, au contraire les œstrogènes augmentent le système immunitaire à médiation cellulaire et réponse humorale

Les maladies et la malignité diffèrent entre les femmes et les hommes, les femmes sont plus "immunocompétentes" que les hommes, elles sont également plus résistantes contre les maladies infectieuses ce qui cependant vient au prix des femmes étant plus sensibles aux maladies auto-immunes ces effets sont communément attribués à des différences sexuelles en endocrinologie.

Mots clés :

Les hormones sexuelles, réponse immunitaire, maladies auto-immunes, maladies infectieuses, endocrinologie.

Sex hormones, chemicals produced by the sex glands or other organs, are the engines of human reproduction, responsible for sexual development and for controlling the menstrual cycle. There is a significant influence of the sex hormones (estrogen, progesterone, testosterone) on the immunological balance, they modulate differently the development and the activity of the innate and adaptive immunity. In fact, testosterone has a negative regulatory effect on the immune response in general and autoimmunity in particular by mechanisms acting directly on cells of the immune system. On the contrary, estrogen increases the immune system through cell-mediated and humoral response. Diseases and malignancy differ between women and men, women are more "immunocompetent" than men, they are also more resistant against infectious diseases this however comes at the cost of women being more susceptible to autoimmune diseases these effects are commonly attributed to sex differences in endocrinology.

Key word :

Sex hormones, immune response, infectious diseases, autoimmune diseases, endocrinology

الهرمونات الجنسية، هي مواد كيميائية تنتجها الغدد الجنسية أو الأعضاء الأخرى، هي محركات التكاثر البشري، وهي المسؤولة عن التطور الجنسي والتحكم في الدورة الشهرية.

هناك تأثير كبير للهرمونات الجنسية (الأستروجين، البروجسترون، التستوستيرون) على التوازن المناعي، فهي تعدل بشكل مختلف تطور ونشاط المناعة الفطرية والتكيفية.

في الواقع، هرمون التستوستيرون له تأثير تنظيمي سلبي على الاستجابة المناعية بشكل عام والمناعة الذاتية بشكل خاص من خلال آليات تعمل مباشرة على خلايا الجهاز المناعي، على العكس من ذلك، يزيد هرمون الاستروجين من جهاز المناعة عن طريق التوسط الخلوي والاستجابة الخلطية.

تختلف الأمراض والأورام الخبيثة بين النساء والرجال، النساء أكثر "كفاءة مناعية" من الرجال، كما أنهن أكثر مقاومة للأمراض المعدية، ولكن هذا يأتي على حساب كون النساء أكثر عرضة للإصابة بأمراض المناعة الذاتية، وتُعزى هذه الآثار عادة إلى الفروق بين الجنسين في طب الغدد الصماء.

الكلمات المفتاحية:

الهرمونات الجنسية، الاستجابة المناعية، الأمراض المعدية، أمراض المناعة الذاتية، علم الغدد الصماء