

N° d'Ordre _____

UNIVERSITÉ DE TLEMCEEN – ABOU-BEKR BELKAÏD

FACULTÉ SNV-STU – DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

LABORATOIRE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE APPLIQUEE ET IMMUNOLOGIE - BIOMOLIM

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du grade

De Master en Immunologie

Par :

Adel Mohamed Riadh TITTAF

Sara MEHDI

Soutenu publiquement

JUIN 2022

Intitulé :

Effet du cycle menstruel sur le taux des polynucléaires neutrophiles circulants

————— **Sous la direction du Professeur Mourad ARIBI**

Jury

Pr. Mourad ARIBI	Université de Tlemcen, Algérie	Président
Dr. Farah DJELTI	Université de Tlemcen, Algérie	Dir. de Thèse
Dr. Nabila BRAHAMI	Université de Tlemcen, Algérie	Examineur

.... juin 2022

Résumé

Introduction : Le cycle menstruel est l'ensemble de phénomènes physiologiques représentant un processus inflammatoire, là où le granulocyte neutrophile joue un rôle important, cette cellule représente une des premières barrières de défense de l'immunité innée.

Matériels et méthodes : 20 femmes d'une tranche d'âge similaire ont été recrutées. L'étude a été réalisée au niveau de laboratoire central du CHU de Tlemcen. Le taux des polynucléaires neutrophiles a été déterminé à partir de la réalisation des FNS et des frottis sanguin, la protéine C réactif (CRP) a été évalué aussi et la vitesse de sédimentation (VS) comme indice de l'inflammation.

Résultat : Une augmentation significative du taux des granulocytes neutrophiles est observée chez les femmes aux cours des menstruations par rapport au taux de granulocytes neutrophiles hors menstruation.

Conclusion : le taux des granulocytes neutrophiles est atteint par la présence et l'absence de menstruations.

Mots clé : Granulocytes neutrophile, cycle menstruel, inflammation

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction: The menstrual cycle is the set of physiological phenomena representing an inflammatory process in which the neutrophilic granulocyte plays an important role and participates mainly in this situation, this cell represents one of the first defense barriers of the innate immunity.

Materials and methods: 20 women of similar age were recruited and the study was carried out at the central laboratory of the CHU of Tlemcen. The rate of neutrophils was determined from the realization of FNS and blood smears, in addition to the evaluation of the C-reactive protein (CRP) and the sedimentation rate (VS) as an index of the inflammation .

Result: A significant increase in the rate of neutrophil granulocytes is observed in women during the menstrual cycle compared to the rate of neutrophil granulocytes outside the menstrual cycle .

Conclusion : The balance of neutrophil granulocytes is unbalanced by the presence and absence of the menstrual cycle.

Key words : Neutrophile, menstrual cycle, inflammation.

الخلاصة

مقدمة: دورة الحيض هي مجموعة التكاثر الفسيولوجي وهي عملية التهابية تلعب فيها الخلايا المحببة العدلات دوراً مهماً وتشارك بشكل أساسي في هذه الحالة ، وتمثل هذه الخلية أحد الحواجز الدفاعية الأولى للمناعة الفطري

المواد والطرق: تم تجنيد 20 امرأة من نفس العمر وأجريت الدراسة في المختبر المركزي في بتلمسان

(CRP) C ومسحات الدم ، بالإضافة إلى تقييم البروتين التفاعلي FNS . تم تحديد معدل العدلات من خلال تحقيق كمؤشر للالتهاب (VS) ومعدل الترسيب

النتيجة: لوحظ زيادة معنوية في معدل الخلايا المحببة للعدلات في النساء خلال الدورة الشهرية مقارنة بمعدل الخلايا
الخلاصة: توازن الخلايا الحبيبية العدلات غير متوازن بسبب وجود وغياب . الحبيبية العدلات خارج الدورة الشهرية
الدورة الشهرية

الكلمات المفتاحية: العدلة ، الدورة الشهرية ، الالتهاب

Avant-propos

Ce travail de Mémoire de Master a été réalisé au sein du laboratoire central de l'hôpital universitaire de Tlemcen sous la direction du docteur « «.... » »

Je voudrais remercier les membres de mon jury :

Pr Mourad ARIBI, Directeur du laboratoire BIOMOLIM, UABT (Faculté SNV/STU)

Dr Nabila BRAHAMI

Dr Farah DJELTI

RiadhtitafDedicace

Je voudrais aussi remercier **mes parent** mon père titaf Abdellah et ma mère chaoufialiha et **mes sœurs**houda et aicha **lesmedecins**specielistedahrifethi , brahimbahari , karimnaima et **mes amis doctorants en pharmacie** :diffalahredha ,djellikamel,hamoudazar,khaldimohammed et **mes amis en immunomanssourinacira**,bahari nada , bensmainedjihane, benarradjhouria, benamarsoumeya, boukada amine, billamifarah.youceflaouk et **mes chers amis** :Lamariabdelmadjid, bouchetaabdeljalil

A special greeting to my dear teachers :djeltifarah and mellianimarwa et nouariwafa and **my co-worker** for her diligence and good pursuit

Mehdi saradedicace

Je dédie se travail à :

Mes chers parents, je les remercie ma mère Zahia SEBIEN et mon papa Mohamed MEHDI

pour tous ces effort, leur sacrifice, leur amour, vous être la lumière de mon chemin, lasource de ma jolie.

A mes beaux-frèresAkram et Moustapha.

Je remercie mes chers oncles MEHDI et SEBIEN Youcef, Abdelatif, Abdelhadi, Sidi Mohamed.

Mes chères amies :Nermine, Chaima, Rahma, Manel, Meriem.

Je remercie mon binôme TITAF Riadh pour tous ces efforts.

Table de matière

Table de matière

1. SANG ET CES COMPOSANTS	4
1.1. LES CELLULES SANGUINES.....	4
1.1.1 Les globules rouges :.....	5
1.1.2 Les plaquettes.....	5
1.1.3 Les globules blancs.....	6
• Les éosinophiles.....	6
• Les basophiles.....	7
• Les lymphocytes.....	8
• Les monocytes.....	8
1.2. FORMULE ET NUMERATION SANGUINE.....	10
1.3 FROTTIS SANGUIN	11
2. LE CYCLE MENSTRUEL.....	11
2.1. MODULATION CELLULAIRE PAR LE CYCLE MENSTRUEL.....	14
2.2. RECEPTEURS DES HORMONES SEXUEL	15
3. SIGNAUX INFLAMMATOIRES ET MENSTRUATIONS.....	15
3.1. La voie NF- κ B dans l'endomètre prémenstruel.....	15
3.2. COX-2, LOX, prostaglandines et leucotriènes.....	16
4. LES NEUTROPHILES	16
4.1. ORIGINE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES	17
4.2. MATURATION DES NEUTROPHILES	18
4.3. LA FONCTION DES NEUTROPHILES	19
4.3.1 La phagocytose.....	19
4.3.3. Le rôle immunomodulateur des neutrophiles.....	21
4.3.5. Diapédèse.....	22
4.4. LES VARIATIONS DES NEUTROPHILES	24
5. NEUTROPHILES AU COURS DU CYCLE MENSTRUEL	25
6. REGULATION DE LA COMPOSITION DES CELLULES IMMUNITAIRES PAR LE CYCLE MENSTRUEL.....	26

Liste de figure

Liste de figure

Figure 1: globule rouge, plaquette	6
Figure 2: éosinophile (Cornet.2022)	7
Figure 3: basophile (Cornet.2022)	7
Figure 4: lymphocyte	8
Figure 5: monocyte (Cornet.2022)	9
Figure 6: Les phases du cycle menstruel (Cngof, 2022)	14
Figure7: Neutrophile observé par microscope optique après coloration MGG.....	17
Figure 8: les étapes de phagocytose (Vieira et al., 2015).....	20
Figure 9: Rôle des polynucléaires neutrophiles dans la présentation des antigènes aux cellules de l'immunité adaptative : fonction de CPA (Boucekrane et ramdane . 2019).....	21
Figure 10: le chimiotactisme (Tanya.2015).....	22
Figure 11: Migration des leucocytes à travers la paroi des capillaires, lors d'un Processus inflammatoire (Pissard.2019).	24
Figure 12: Événements inflammatoires menant aux menstruations (Rev. 2012).....	28
Figure 13: tube EDTA du sang prélevé	33
Figure 14: l'automate	33
Figure15: résultat des FNS calculés par l'automate	33
Figure 16: coloration des frottis sanguin automatique	34
Figure 17: coloration des frottis sanguin manuel.....	34
Figure 18: tube sec après centrifugation.....	35
Figure 19: latex CRP	35
Figure 20: sérum et latex mélangé	35
Figure 21: analyse vitesse de sédimentation.....	36
Figure 22 : le pourcentage des neutrophiles en présence et en absence du cycle menstruel.	39
Figure 23: le pourcentage des leucocytes en présence et en absence du cycle menstruel.	40
Figure 24: le pourcentage des globules rouge en cycle et hors cycle menstruel.....	41
Figure 25: le pourcentage d'hémoglobine en présence et en absence du cycle menstruel.	42
Figure 26: le taux des neutrophiles par microlitre en cycle et hors cycle menstruel.	43
Figure 27 : taux des leucocytes par microlitre en présence et en absence du cycle menstruel.	44
Figure 28 : nombre des neutrophiles dans un frottis sanguin en présence et en absence du cycle menstruel.	45
Figure 29 : Moyennes de vitesse de sédimentation à 2H en présence et en absence du cycle menstruel.....	46
Figure 30: Moyennes de vitesse sédimentations en présence et en absence du cycle menstruel.....	47



Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau1 : Nombre de la formule sanguine chez la femme.....14

Tableau 2 :Nombre d'échantillon formule de numérotation sanguine pendant cycle et hors cycle..... 32

Liste des abréviations

Listed'abréviations

Ac : Anticorps

ATP :Adenosine Triphosphate

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CCR/CXCR : Récepteur de la famille de chimiokines CC/CXC

CD : Cluster de Différenciation

CHU : Centre Hospitalise Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CO : les contraceptifs oraux

COX : les cyclo-oxygénases

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CRP :Protéine C Réactive

DAMP: Damage-Associated Molecular Patterns

ECM:extracellular matrix

EDTA : Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid.

EGF : epidermal growth factor

FMLP: formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine.

FNS : Formule de la Numération Sanguin

FSP : Frottis sanguin

GB: Globules Blancs

GM-CSF: Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating Factor

GTP: GuanosineTriPhosphate

HGF :Hepatocyte growth factor

ICAM:Intercellular Adhesion Molecule

IFN : Interférons

Ig : Immunoglobulines

IgG : Immunoglobuline G

IL : Interleukines

IMC: Indices de Masse Corporelle

I κ B : IkappaB kinase or IKK

KGF : keratinocyte growth factor

LTB4 :Leucotriène B4.

MGG: May Grunewald, Giemsa

MMP : Métalloprotéases Matricielles

NET: Netose

NF- κ B : Nuclear factor-kappa B

NK : Natural killer

P :Progestérone

PAMP: Pathogen-Associated Molecular Patterns

PG : Prostaglandine

RG: Globules Rouge

ROS : Réactive Oxygène Species

SOD : Superoxidedismutases.

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

TCR: *T Cell Receptor*

TH : Lymphocytes T Helpe

TLR: TollLikeReceptor

Tnf : Facteurs de nécrose tumorale

Liste des abréviations

Tregs : T régulatrices

VGM : Volume Globulaire Moyen

VS : Vitesse de Sédimentatio

Revue littérature

Introduction

Le cycle menstruel rythme la vie des femmes en âge de procréer e, il est associés à des facteurs physiques, physiologiques et d'autre psychologiques qui jouent un rôle important dans le comportement, la santé des femmes.

Ce dernier est généralement subdivisé en deux phases : la phase folliculaire et la phase lutéal, qui sont ensuite suivies par les saignements menstruels. L'œstrogène et la progestérone sont deux hormones sexuelles essentielles qui varient au cours du cycle menstruel et qui, outre leur fonction reproductive, influencent de nombreux systèmes corporels. Leur variation au cours du cycle menstruel est particulièrement importante en termes d'effet sur l'immunité. Il est bien connu que les systèmes immunitaire et reproductif sont étroitement liés (**Bouman et al., 2005**), ce qui est confirmé par la présence de récepteurs spécifiques des cellules immunitaires pour les hormones sexuelles (**Arruvito et al., 2008 ; Cunningham et Gilkeson, 2011 ; Curran et al., 2001 ; Kovats, 2012 ; Liu et al., 2003**).

Le système immunitaire est l'ensemble des mécanismes de protection de l'organisme, Outre que le rôle immunologiques des cellules immunitaires vis-à-vis les agents pathogènes, elles ont aussi un rôle physiologique non négligeable dans l'homéostasie et la régulation endocrinienne. Les mécanismes moléculaires sous-jacents à ces événements impliquent une interaction complexe entre le système endocrinien et le système immunitaire (**Jabbour, 2006**). Ce dernier est composé de deux types : l'immunité innée et l'immunité adaptative qui s'influencent mutuellement, de façon directe ou par l'intermédiaire de molécules qui activent d'autres cellules du système immunitaire, Certaines de ces molécules notamment les cytokines, favorisent l'inflammation, car elles attirent les cellules du système immunitaire vers le tissu affecté pour faciliter l'accès de ces cellules au tissu, l'organisme envoie davantage de sang vers le tissu.

Afin de transporter plus de sang vers le tissu, les vaisseaux sanguins s'élargissent et deviennent plus poreux pour permettre à plus de liquide et de cellules de les quitter et de pénétrer dans le tissu. L'inflammation tend donc à induire une rougeur, une chaleur et un gonflement. Elle a pour but de contenir l'infection afin qu'elle ne se propage pas.

Ensuite, d'autres substances produites par le système immunitaire aident à stopper l'inflammation et à guérir le tissu lésé. Bien que l'inflammation puisse être

Revue littérature

inconfortable, elle indique que le système immunitaire fait son travail. Cependant, une inflammation excessive ou à long terme (chronique) peut être nuisible.

Ce qui suggère que les niveaux physiologiques d'œstrogène ou de pro-gestérone influencent le nombre de leucocytes. Ainsi, des changements dans la numération pourraient se produire lorsque l'équilibre hormonal change au cours du cycle menstruel, ce qui favorisent probablement la libération des neutrophiles de la moelle osseuse plutôt que du pool marginé, Le nombre d'éosinophiles a montré une relation réciproque avec le nombre de neutrophiles et le nombre de basophiles a chuté au milieu du cycle. Donc Les polynucléaires neutrophiles humains sont une des premières barrières de défense lors de l'introduction d'un agent pathogène dans l'organisme (**JANEWAY et al., 2003**) les neutrophiles s'activent pour se rendre sur les lieux de l'inflammation et interagir avec d'autres cellules immunitaires.

Des résultats montrent que les concentrations de cytokines au niveau du TRF sont affectées par le cycle menstruel, avec un pic de production pendant les menstruations (**Jemma, 2012**), le sevrage de la progestérone entraîne une réponse inflammatoire locale dans l'utérus impliquant l'infiltration de leucocytes, la libération de cytokines, l'activation des métalloprotéinases matricielles (MMP) et la désintégration de la matrice extracellulaire (ECM) (**Salamonsen, 2012**). La présence de progestérone inhibe l'entrée des neutrophiles dans l'endomètre. Le retrait de la progestérone peut être suivi d'une augmentation spectaculaire de la population de leucocytes de l'endomètre (**Katherine et al., 2014**).

Notre étude actuelle vise l'évaluation des variations du taux des neutrophiles en présence et en absence du cycle menstruel précisément dans la région de Tlemcen à l'ouest del'Algérie.

Revue de littérature

1. Sang et ces composants

Le sang est constitué de cellules sanguines flottant dans le plasma. Le tout est contenu dans les vaisseaux sanguins. Le volume sanguin total d'un adulte est de 5 litres. Les cellules de la suspension représentent 45 % du volume total, ce qui correspond à la valeur d'hématocrite.

L'élément cellulaire composé de : d'érythrocytes (globules rouges), de leucocytes (globules blancs), et des plaquettes. Les globules rouges et les plaquettes remplissent leur fonction dans les vaisseaux sanguins. Les globules blancs résident temporairement dans les vaisseaux sanguins et sortent de la circulation sanguine à travers les parois des capillaires et des veines. Leur morphologie examinée sur des frottis colorés au May Grunwald, Giemsa (MGG).

Le plasma est une teinte jaunâtre visqueuse et translucide composée d'eau (90%), de protéines (7%), de sels organiques (1%) et de composés organiques (2%) tels que des acides aminés, des lipides et des vitamines.

Le sang subit une réaction complexe appelée coagulation (caillots), joue un rôle dans la réparation des vaisseaux sanguins et la prévention de la perte du sang. Le flux sanguin à travers les parois des capillaires et des veinules pénètre dans le tissu conjonctif ou lymphoïde (**Zainab.2019**).

1.1. Les cellules sanguines

Les éléments figurés du sang ont des durées de vie limitées ; il existe un équilibre dynamique entre leur production (l'hématopoïèse la lymphopoïèse) et leur destruction. Les cellules sanguines peuvent être divisées en trois catégories :

- Les Globules Rouges (GR) appelés aussi hématies ou érythrocytes.
- Les Globules Blancs (GB) appelés aussi leucocytes.
- Les plaquettes appelées aussi thrombocytes.

Nous les recevons grâce au phénomène d'hématopoïèse dans la moelle osseuse à partir d'une cellule souche multipotente (Ou totipotente) qui, en se divisant et en se différenciant :

Revue littérature

1.1.1 Les globules rouges :

Cellules anucléées ont une forme de disque biconcave de 7µm de diamètre pour 2 µm d'épaisseur. La durée de la vie est 120 jours due une production 200 milliards nouvelles cellules par jours. La membrane de l'hématie est le siège des antigènes qui déterminent les groupes sanguins (Système ABO, système rhésus et autres systèmes érythrocytaires)

le cytoplasme est constitué essentiellement d'une hémoprotéine de liaison à l'oxygène : l'hémoglobine, d'enzymes fabriquant de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). Le rôle de ces cellules est d'assurer le transport de l'oxygène et du gaz carbonique entre les alvéoles et les tissus. Une fois les cellules mortes, ils sont retenus dans la rate où ils sont phagocytés par les macrophages **(Sarah.2020)**.

Leur nombre est d'environ 4,5-5 millions/mm³, il est plus élevé chez les hommes que chez les femmes **(Zineb.2019)**.

1.1.2 Les plaquettes

Sont des éléments arrondis de petite taille, de 1 à 3 µm de diamètre . (200 à 400 000 / mm³). La durée de vie des plaquettes dans le sang est de 8 à 10 jours. à contours irréguliers, de coloration gris clair, parsemés de fines granulations rosées . Le cytosquelette est très développé avec notamment un faisceau marginal de microtubules circulaires et des microfilaments d'actine. Et un réseau canalaire constitué par invagination de la membrane plasmique augmentant ainsi la surface de la membrane. Les plaquettes jouent un rôle extrêmement important au niveau de la coagulation sanguine **(Cornets et Troussards.2020)**.

Revue littérature

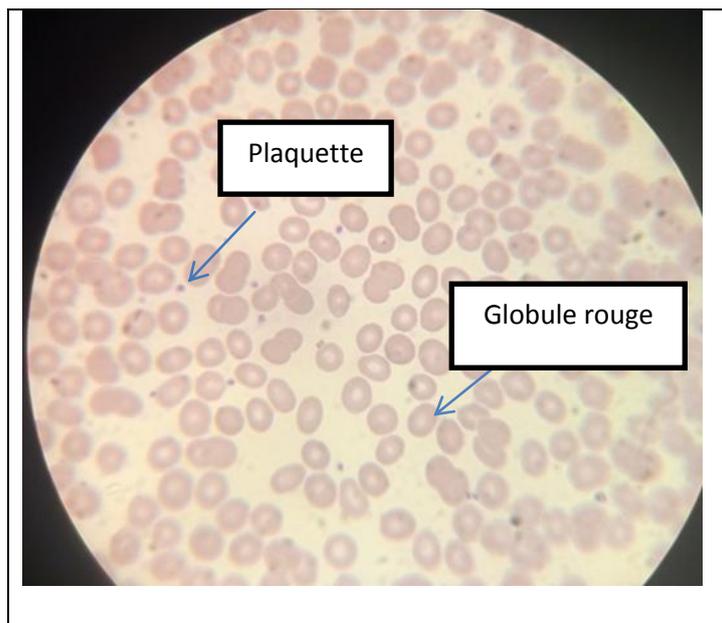


Figure 1: globule rouge, plaquette

1.1.3 Les globules blancs

Les globules blancs, ou leucocytes, ils circulent dans le sang et déclenchent des réponses inflammatoires, cellulaires à des blessures ou à des agents pathogènes. Font partie du système immunitaire et participent à la fois aux réponses immunitaires innées et humorales (**Alyssa et al., 2021**).

Les leucocytes être classées en fonction : des granulocytes et A granulocytes.

Les granulocytes : Les neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles. Toutes ces cellules ont également des granules azurophiles (lysosomes) et des granules spécifiques qui contiennent des substances spécifiques à la fonction de chaque cellule.

Les granulocytes se distinguent les uns des autres par la morphologie de leur noyau, leur taille et la coloration de leurs granules. Lorsqu'ils sont colorés avec des colorants de Giemsa ou de Leishman(**Prinyakupt et al., 2015**).

- **Les éosinophiles**

Contient un noyau bilobé avec de gros granules spécifiques cytoplasmiques qui sont éosinophiles, se colorant en rouge à rose.

Revue littérature

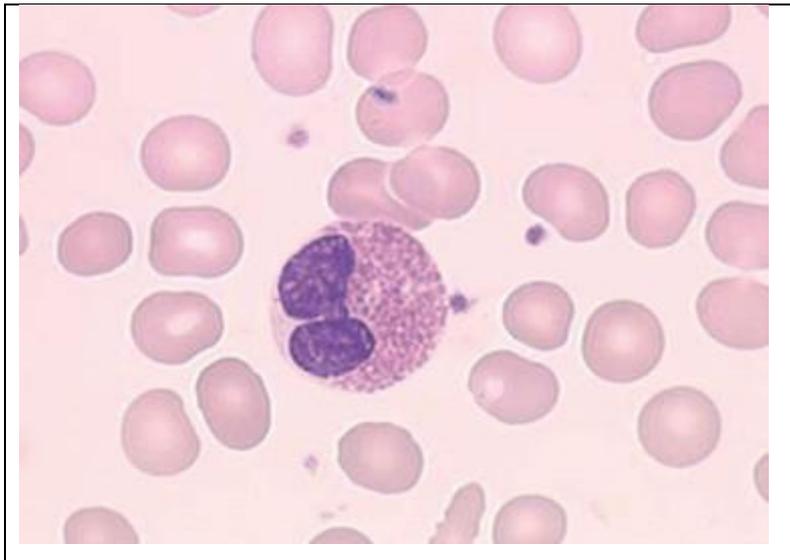


Figure 2: éosinophile (Cornet.2022)

- **Les basophiles**

Contiennent des granules spécifiques cytoplasmiques (0,5 μm) de diamètre qui se colorent du bleu au violet. Ont un diamètre de 12 à 15 μm , ont des noyaux bilobés ou en forme de S. La basophilie des granules est due à la présence d'héparine et de glycosaminoglycanes sulfatés (Alyssa et al., 2021).

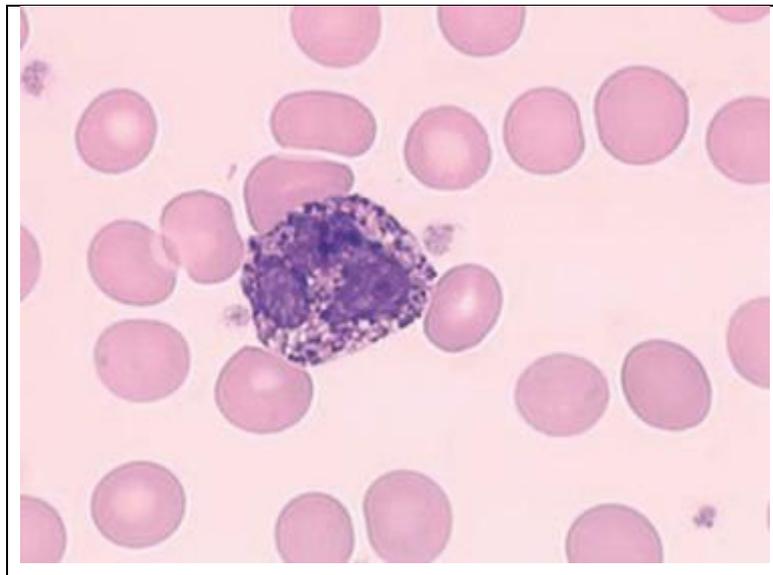


Figure 3: basophile (Cornet.2022)

Les A granulocytes : ont constitués de lymphocytes et de monocytes

Revue littérature

- **Les lymphocytes**

Les lymphocytes se subdivisent en plusieurs groupes en utilisant le groupe de marqueurs de différenciation (CD). Les principaux groupes sont les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Sont de tailles variables et ont des noyaux sphériques. ont des noyaux hétérochromatiques sphériques et un cytoplasme peu abondant. Les lymphocytes plus gros, tels que les lymphocytes activés, ont des noyaux dentelés et mesurent de 9 à 18 μm de diamètre **(Cornet et Troussard.2022)**.

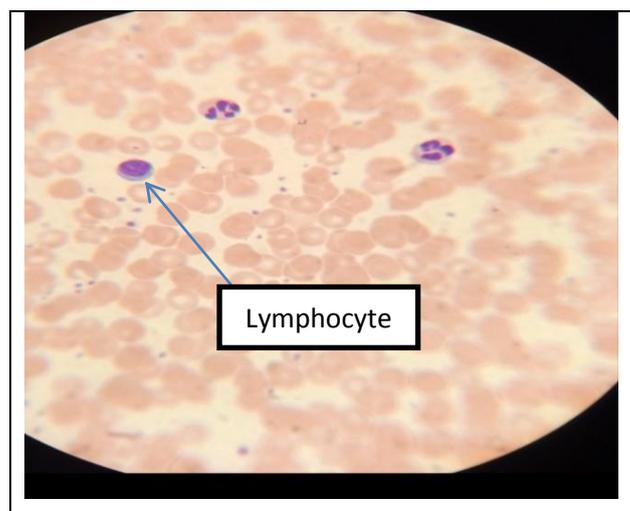


Figure 4: lymphocyte

- **Les monocytes**

Ont un diamètre de 12 à 15 μm , ont de gros noyaux dentelés ou en forme de C, qui peuvent être excentrés. Le cytoplasme est abondant et les granules lysosomiques à la résolution du microscope optique donnent au cytoplasme une couleur gris bleuâtre.

Les monocytes sont des cellules précurseurs du système phagocytaire mononucléaire, qui comprennent des cellules telles que les macrophages, les ostéoclastes, les cellules microgliales du tissu conjonctif et des organes **(Alyssa.2021)**.

Revue littérature

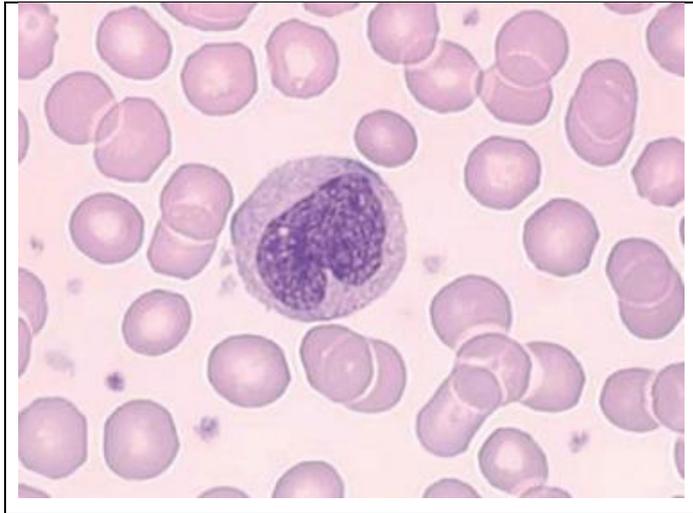


Figure 5: monocyte (Cornet.2022)

Le nombre différentiel de leucocytes correspond à chaque type de globules blanc dans le sang. Et produirait typiquement les fréquences cellulaires suivantes :

Neutrophiles : 60 % (50% - 70 %)

Lymphocytes : 40 % (20% -40%)

Monocytes : 5 % (1%- 9 %)

Eosinophiles : 4 % (>0 %- 5 %)

Basophiles : 0,5 / 1 % (>0% -2%)

Revue littérature

Grace à la numération de Formule sanguine (FNS), et au frottis sanguin (FSP) on peut connaître le nombre des cellules sanguin.

1.2. Formule et numération sanguine

Est un des examens biologiques les plus demandé, prescrit dans le cadre d'un bilan sanguin. Il permet d'évaluer l'état de santé général du patient. Il est prescrit lors d'une grossesse, d'un bilan préopératoire et dans le suivi de certains traitements, en cas de suspicion d'anémie ou d'infection en cas de suspicion d'anémie ou d'infection, si le patient souffre de symptômes liés à une maladie du sang

Tableau 1 : la numération de la formule sanguine chez la femme. (Rene.2010)

Paramètres	Femme
Nombre de globules rouge 10^{12} /L	4 à 5,4
Hémoglobine g /dl	12 à 16
Hématocrite	0,37 à 0,47
VGM (μm^3)	85 à 98
CCMH (g/dL)	32 à 36
TCMH (pg)	27 à 32
Nombre de leucocytes (10^9 /L)	4 à 10
P. neutrophiles (10^9 /L)	1,5 à 7
P. éosinophiles (10^9 /L)	< 0,5
P. basophiles (10^9 /L)	< 0,05
Lymphocytes (10^9 /L)	1 à 4
monocytes (10^9 /L)	0,1 à 1
Nombre de plaquette (10^9 /L)	150 à 500

La formule sanguine (NFS) permet de comptabiliser tous les éléments du sang :

Globules rouges (hématies) : transportent l'oxygène grâce à l'hémoglobine.

Globules blancs (leucocytes) : protègent contre les infections.

Plaquettes : elles jouent un rôle essentiel dans la coagulation.

Revue littérature

Certains paramètres liés à ces éléments sont mesurés (taux d'hémoglobine, volume globulaire moyen = VGM) et d'autres sont calculés (hématocrite, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine = TCMH, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine = CCMH). D'autres indices (Indice de distribution des globules rouges ou des plaquettes) peuvent également être calculés par les automates de numération.

1.3 Frottis sanguin

Malgré l'amélioration des analyseurs automatisés d'hématologie destinés à la réalisation des hémogrammes, l'examen du frottis sanguin au microscope est indispensable quand les données fournies par les appareils sont qualitativement ou quantitativement anormales. Le frottis est effectué à partir de l'échantillon de sang prélevé sur anticoagulant, puis étalé sur une lame pour réaliser la coloration par May-Grünwald-Giemsa (MGG). Les colorants de ce groupe contiennent du bleu de méthylène (colorant basique) et de l'éosine (colorant acide).

La lecture au microscope est la technique de référence. Elle comporte une analyse de la morphologie des différentes populations cellulaires : érythrocytes, leucocytes, plaquettes, et une identification de cellules pathologiques orientée par le contexte clinicobiologique et le type d'alarme déclenchée par l'automate. La formule sanguine établit le pourcentage des différentes sous-populations leucocytaires sur 100 éléments comptés au minimum (**Cornet et Troussard.2022**).

2. Le cycle menstruel

La menstruation est un processus inflammatoire qui conduit à la perte de la couche endométriale fonctionnelle à la fin d'un cycle menstruel. Les mammifères en période de reproduction présentent de profondes modifications fonctionnelles de l'endomètre tout au long du cycle menstruel, notamment une différenciation terminale des cellules stromales endométriales, appelée décidualisation.

La décidualisation est essentielle pour la préparation de l'endomètre à l'implantation chez les mammifères en période de menstruation. Cependant, lorsque ces cellules sont en phase de différenciation terminale, elles doivent être éliminées en vue d'un nouveau cycle de conception potentiel, ce qui sous-tend l'évolution des menstruations. En outre, ces cellules décidualisées jouent un rôle clé dans la "

Revue littérature

détection " du retrait des hormones à la fin d'un cycle de non-conception en provoquant une inflammation locale dans l'endomètre (**Evans et Salamonsen, 2014**).

L'inflammation est à la base des troubles menstruels tels que la dysménorrhée ; par conséquent, le ciblage des voies inflammatoires est une stratégie attrayante pour améliorer ou réduire les douleurs associées aux menstruations et les conséquences systémiques de l'inflammation, y compris la gamme de symptomatologies qui caractérisent le "syndrome prémenstruel". Des études récentes ont démontré l'activation de la voie NFκB (nuclearfactor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) lors du retrait du soutien hormonal des cellules stromales endométriales déciduées, avec l'activation concomitante de chimiokines et de cytokines inflammatoires en aval (**Evans et Salamonsen, 2014**), soutenant leur rôle clé dans la cascade d'inflammation endométriale pendant les menstruations. Cependant, cibler l'activation de NFκB ne devrait pas être utile pour traiter les troubles associés aux menstruations en raison du rôle constitutif de cette voie de signalisation dans de nombreuses fonctions physiologiques. Ainsi, une meilleure compréhension des voies d'inflammation activées immédiatement avant/au moment des menstruations révélera de nouvelles cibles pour améliorer la santé des femmes. Une association potentielle entre l'activation de l'inflammasome NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) et les menstruations a été présentée dans des rapports de cas de femmes atteintes de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) (**par exemple, Guzelante et al., 2017**). La FMF est une maladie génétique auto-inflammatoire, qui est causée par une mutation dans l'inflammasome NLRP3 (**Jamilloux et al., 2018**). Le phénotype qui en résulte est caractérisé par des fièvres récurrentes, une inflammation des poumons et des articulations, et l'apparition d'éruptions cutanées généralement sur le bas des jambes. Fait intrigant, les femmes atteintes de FMF présentent souvent des symptômes concomitants aux menstruations (**Guzelante et al., 2017**), ce qui laisse supposer une relation possible entre les menstruations et l'activation de l'inflammasome NLRP3. Les inflammasomes sont des assemblages multiprotéiques qui se regroupent au sein d'une cellule pour amplifier le processus inflammatoire. L'inflammasome est un composant du système immunitaire inné et est activé en cas d'infection ou d'inflammation stérile. On considère classiquement que l'activation de l'inflammasome NLRP3 se fait par le biais de motifs moléculaires associés à un danger (DAMP) et de motifs moléculaires associés à un agent pathogène (PAMP) (**Yang et al., 2019**).

Revue littérature

Le cycle est classiquement divisé en deux phases, la phase folliculaire et la phase lutéale, qui sont ensuite suivies par les saignements menstruels (**Channing et al., 2008**). Pendant la phase folliculaire, les taux d'œstrogènes augmentent progressivement jusqu'à ce que la sécrétion de LH (hormone lutéinisante) par l'hypophyse induise l'ovulation et dans les 24 heures - si aucune fécondation n'a eu lieu - ces taux chutent brutalement. La LH induit également la transformation des cellules de la granulosa, qui passent de la conversion des androgènes à la production de progestérone, ce qui entraîne des taux élevés de progestérone tout au long de la phase lutéale. Si aucune implantation n'a eu lieu, les niveaux de progestérone chuteront après 14 jours et des saignements menstruels se produiront (**Channing et al., 2008**). Cette succession standardisée d'un environnement de 2 semaines dirigé par les œstrogènes - à des concentrations progressivement croissantes suivi d'un environnement de 2 semaines prépondérant en progestérone tout au long des années de reproduction de la femme, devrait permettre d'analyser le rôle physiologique de ces hormones dans l'homéostasie cellulaire dans un environnement in-vivo.

En se référant au schéma Th1/Th2, des niveaux élevés d'œstrogènes et de Progestérone sont censés induire des réponses de type Th2, tandis que de faibles concentrations d'œstrogènes et de prolactine ont été signalées comme favorisant les réponses de type Th1 (**Whitacre et al., 2007**).

Réponses de type Th1 (**Whitacre et al., 2007**). En outre, la progestérone semble supprimer les réponses Th1 et augmenter la production de cytokines Th2 (**Miyaura et al., 2002**). Ainsi, la période menstruelle et le début de la phase folliculaire, ainsi que le début de la phase post-ovulatoire devraient être caractérisées par un milieu cellulaire et cytokinique à prédominance Th1 et la fin de la phase folliculaire et la phase lutéale moyenne à tardive par un milieu Th2. Cependant, ceci ne doit être considéré que comme une simplification à des fins explicatives les réponses immunitaires sont régulées par de multiples voies stimulatrices et inhibitrices et les hormones agissent sur plusieurs cellules cibles. En plus des différences cellulaires, les effets systémiques sont également pertinents. La plupart des femmes en bonne santé connaissent un certain degré de changements physiologiques tout au long du cycle menstruel, par exemple des fluctuations de poids, une rétention d'eau ou des sautes d'humeur, qui se répètent. Ou des sautes d'humeur, qui se reproduisent chaque mois de manière similaire (**Mortola et al., 2002**). La combinaison de ces phénomènes a incité à étudier l'effet du cycle menstruel sur la santé des femmes.

Revue littérature

L'étude de l'effet du cycle menstruel sur les maladies chez les femmes fertiles. Seront détaillés dans la revue suivante. Tout d'abord, les changements dans les cellules immunitaires seront brièvement décrits, suivis de plusieurs exemples de maladies chroniques modulées par le cycle. Comme la modulation immunitaire ne semble causale que dans un petit nombre de ces conditions, plusieurs autres mécanismes possibles seront également présentés.

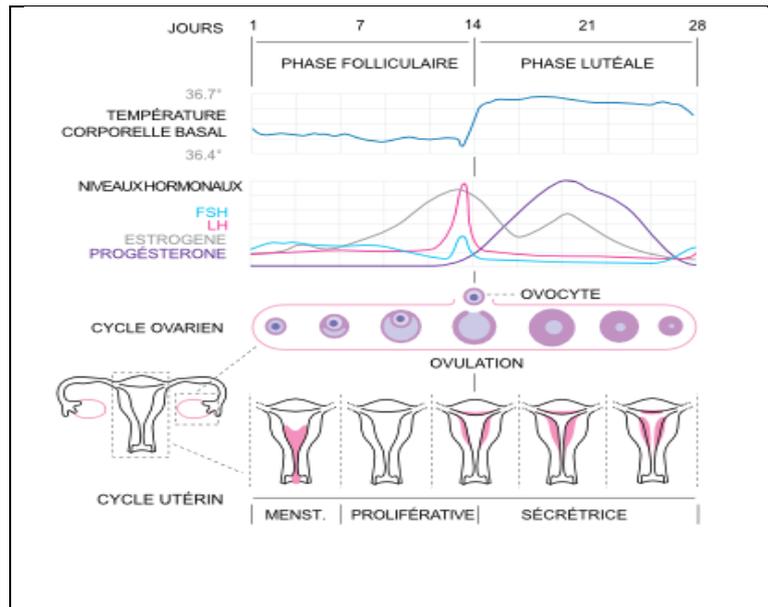


Figure 6: Les phases du cycle menstruel (Cngof, 2022)

2.1. Modulation cellulaire par le cycle menstruel

Les fluctuations du nombre et de la fonction des cellules immunitaires au cours du cycle menstruel. Ce n'est qu'au cours des récentes années que des publications d'un intérêt plus important pour les différences entre les sexes dans les maladies, les publications qui étudient ce phénomène sont en augmentation.

Néanmoins, l'étude d'échantillons de petite taille et les différents moments d'échantillonnage au cours du cycle menstruel compliquent souvent la comparaison des résultats de la recherche.

De plus, certains auteurs ont choisi d'étudier la même cohorte à différents moments du cycle, tandis que d'autres ont étudié différentes populations à différents moments.

Revue littérature

Plusieurs résultats n'ont Plusieurs résultats doivent encore être confirmés sans équivoque, mais certains schémas généraux apparaissent. Et seront brièvement décrits.

2.1.1. Récepteurs des hormones sexuel

Les œstrogènes et la progestérone exercent leur fonction en se liant à des récepteurs spécifiques, qui sont présents dans la plupart des types de cellules et, plus particulièrement, sur plusieurs cellules immunitaires. Les œstrogènes agissent en se liant à deux récepteurs, les récepteurs d'œstrogènes (ER) α et β , ainsi que par des effets directs sur le noyau (**Cunningham et al., 2011**). Les ER ont été décrits sur la plupart des cellules immunitaires (**Couse et al., 2001**) et le rapport relatif entre les deux récepteurs pourrait moduler l'efficacité de l'action. Des deux récepteurs pourrait moduler leur effet (**Hall et al., 2000**).

La progestérone possède deux récepteurs nucléaires et trois récepteurs membranaires (**Dosiou et al., 2008**).

L'expression des récepteurs de la progestérone (PR) sur les lymphocytes a été initialement décrite chez les femmes enceintes (**Szekeres et al., 2000**) Ensuite, le récepteur membranaire PR alpha de la membrane a été détecté dans les cellules T et semble être régulé à la hausse dans la phase lutéale dans les lymphocytes CD8+ mais pas CD4+ (**Dosiou et al., 2008**). Des récepteurs sont également présents dans les organes lymphoïdes (**Tanriverdi et al., 2003**). L'examen de ces récepteurs dépasse le cadre de cette revue, mais les lecteurs intéressés peuvent consulter les revues suivantes (**Heldring et al, 2007 ; Scarpin et al., 2009**).

3. Signaux inflammatoires et menstruations

3.1.La voie NF- κ B dans l'endomètre prémenstruel

Une conséquence de l'activité réduite de la SOD et de la production relativement non opposée de ROS est l'activation des voies inflammatoires telles que la voie NF- κ B (**Gloire et al., 2006 ; Sugino et al., 2004**). Lors du retrait de la progestérone, l'expression de Cu, Zn-SOD diminue (**Sugino et al., 2002**), la perfusion de l'endomètre est réduite et les lésions d'hypoxie/reperfusion sont accrues (**sugino et al., 2005 ; Lockwood et al., 2011**). Ces processus entraînent une augmentation de la production de ROS dans l'endomètre activant la signalisation NF- κ B. L'activation de la voie du facteur de transcription sensible à l'oxydoréduction NF- κ B conduit à la

Revue littérature

production en aval de cytokines, de chimiokines et de prostaglandines inflammatoires (**Defrere et al., 2011**).

Sous l'influence de la progestérone, pendant la phase sécrétoire du cycle menstruel, ce complexe inhibiteur (NF- κ B) est maintenu dans un état stable. On pense que la progestérone augmente l'expression de IB pour maintenir le complexe inhibiteur ou entre en compétition avec NF- κ B pour les sites de liaison sur les gènes pertinents, tels que COX-2(**Zhang et al., 2011**).

Les effecteurs en aval de nombreux gènes cibles de NF- κ B peuvent influencer directement l'activation supplémentaire de NF- κ B ou médier indirectement l'activation via la stimulation de la migration des leucocytes dans le tissu. Cette cascade d'événements se reflète probablement dans la période critique pendant laquelle les menstruations franches peuvent être arrêtées par rapport à la période pendant laquelle l'ajout de progestérone n'a aucun effet (**Slayden et al., 2006**).

3.2. COX-2, LOX, prostaglandines et leucotriènes

De nombreuses sources de données indiquent un rôle de la progestérone dans la régulation de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes dans l'endomètre.

■ ~~C~~ Suppression de l'expression de l'enzyme inductible COX-2 et b).

■ ~~A~~ Amélioration de l'expression de l'enzyme prostaglandine.

■ ~~M~~ Métabolisant la prostaglandine déshydrogénase.

De cette manière, la progestérone maintient la quiescence utérine pendant la phase sécrétoire du cycle menstruel et pendant la grossesse (**Sugino et al., 2004 ;Hapan**

4. Les neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles sont des cellules du système immunitaire appartenant à la lignée myéloïde, ont un diamètre de 10 à 15 μ m chez l'Homme, avec un noyau unique mais segmenté qui leur vaut le nom de polynucléaire et des granules cytoplasmiques qui restent de couleur neutre lors d'une coloration au MGG (May-Grünwald Giemsa) ,Ils contiennent des granules spécifiques dans le cytoplasme qui ne peuvent pas être résolus par microscopie optique et donnent donc au cytoplasme une couleur rose pâle. Ils représentent la population majoritaire des leucocytes humains, ont une durée de vie courte, 8h chez l'Homme en conditions contrôles. En cas d'infection la durée de vie peut être allongée 5,4 jours pour l'Homme, sont également renouvelés rapidement par la moelle osseuse, en

Revue littérature

une minute environ 100 millions de cellules produites chez l'Homme, soit $1,5 \times 10^{11}$ par jour. **(Alyssa, 2021)**.

De plus ces cellules sont l'un des principaux acteurs de l'immunité innée, et sont les premières cellules à être recrutées sur le site d'infection. Cet allongement de la survie est grâce à la présence de facteur de croissance tel que le G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor), ou de cytokines inflammatoires telles que l'interféron (IFN), ou le TNF (tumornecrosis factor) connues pour prolonger la survie des neutrophiles.

Les neutrophiles sont des cellules effectrices destinées à éliminer rapidement les pathogènes de l'organisme, elles ont à leur disposition de nombreuses fonctions effectrices et immunomodulatrices pour éliminer les pathogènes **(Jennifer .2018)**

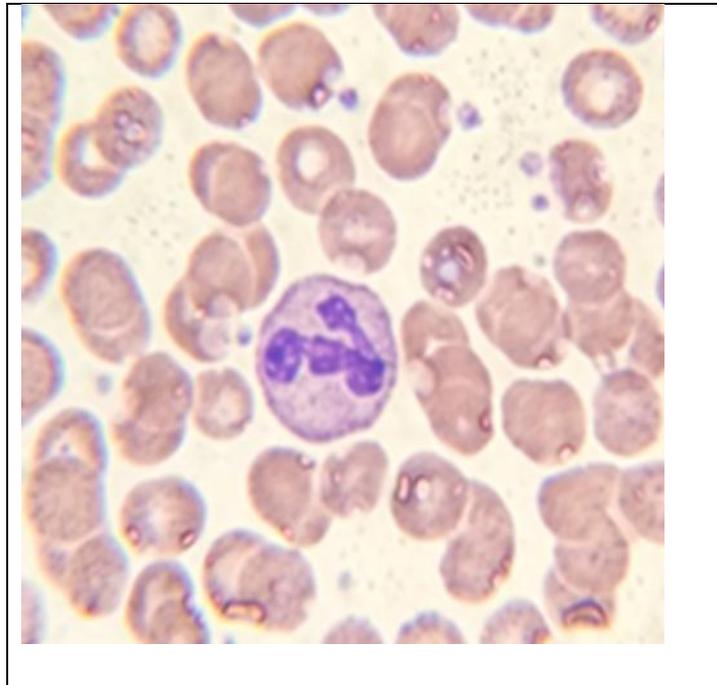


Figure 7 : Neutrophile observé par microscope optique après coloration MGG

4.1. Origine des polynucléaires neutrophiles

Le polynucléaire neutrophile est formé dans la moelle osseuse à partir d'une cellule souche hématopoïétique. Cette cellule peut se différencier selon la concentration des facteurs de croissance qui l'entourent, elle peut devenir une cellule progénitrice myéloïde, menant à la formation des monocytes, des macrophages et des neutrophiles, ou se transformer en cellule lymphoïde, menant à la formation des lymphocytes.

Revue littérature

La présence combinée de GM-CSF (Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating Factor) et d'interleukine (IL)-3, Stimule la différenciation de la lignée myéloïde .et que le complément d'IL-6 fait progresser la cascade un peu plus vers pro géniteur des granulocyte/macrophages.

Il suffit ensuite que ce précurseur soit en présence de GM-CSF et de G-CSF et qu'il subisse quelques étapes de maturation supplémentaires pour finalement donner un neutrophile prêt à passer dans la circulation sanguine et à défendre l'organisme(**Ongé.2005**).

4.2.Maturation des neutrophiles

Le neutrophile est un hémoblaste granuleux qui se différencie en myéloblaste, ensuite en promyélocyte, en myélocyte, en métamyélocyte et finalement en cellule segmentée polymorphonucléaire (**Borregaard.2010**).

Ce processus de maturation requiert environ 14 jours, puis les neutrophiles sont libérés dans la circulation sanguine. Ils possèdent un diamètre entre 7 et 10 μm et un noyau segmenté. Durant sa maturation, le neutrophile acquiert plusieurs compartiments intracellulaires (granules) qui entreposent, entre autre, les protéines nécessaires dans sa fonction de défense segmenté, Sont des petits vésicules contenant des enzymes hydrolytiques qui vont dégrader les pathogènes, peuvent être phagocytées en moins de 20s, Différents types de granules gravitent dans le cytoplasme des neutrophiles, et Apparaissent aux différents stades de développement des neutrophiles :

Les granules primaires ou azurophiles: sont destinés à être sécrétés dans les phagosomes lors de la phagocytose, représentent 20% des granules totales des neutrophiles, sont constituées de myeloperoxidase ainsi que de peptides cationique antimicrobien qui par interaction avec les charges négatives des membranes vont induire la création de pores à l'intérieur du pathogène. Ces granules sont destinés à être sécrétés dans les phagosomes lors de la phagocytose.

Les granules secondaires ou spécifiques : riches en substances antimicrobiennes et en α -défensines, représente 60 à 80 % des granules totales, destinées à être larguées dans le milieu extracellulaire, pour dégrader les pathogènes.

Les granules tertiaire : Les vésicules sécrétoires sont les premières à être libérées en présence de stimuli inflammatoires et libèrent des phosphatases

Revue littérature

alcalines, sont impliquées dans la migration des neutrophiles car elles sont composées de substances permettant la dégradation de la matrice extracellulaire et facilitent le passage des neutrophiles entre les tissus.

De plus, de nombreux composés enzymatiques sécrétés par les granules cytotoxiques, les neutrophiles peuvent générer des formes réactives de l'oxygène ou ROS (reactiveoxygenspecies), particulièrement efficace pour lutter contre les infections bactériennes ou fongiques. Elles sont formées à partir d'anions superoxide (O_2^-) par le complexe NADPH oxydase (**Evrard et al., 2018**).

4.3. La fonction des neutrophiles

4.3.1 La phagocytose

La phagocytose des neutrophiles est très rapide : la captation des particules opsonines par les IgG se produit en moins de 20 s. L'absorption est suivie par la fusion de la vacuole phagocytaire avec des granules préformés dans la cellule pour former le phagosome, dans un processus appelé maturation phagosomale. Ces granules contiennent des enzymes hydrolytiques et des sous-unités NADPH oxydase qui déclenche des mécanismes de destruction. Une maturation phagosomale efficace dans les neutrophiles dépend également du calcium cytosolique (**Vieira et al., 2015**).

Les particules se fixent à la membrane cellulaire par l'intermédiaire de récepteurs non spécifiques ou de récepteurs d'opsonines. Le processus d'opsonisation est un processus au cours duquel les opsonines (anticorps ou molécules du complément) se lient à la particule étrangère d'un côté et à un récepteur membranaire d'un phagocyte de l'autre côté, favorisant ainsi la phagocytose.

La cellule forme des pseudopodes autour de la particule pour la faire entrer dans une vésicule appelée phagosome. Cette internalisation de la particule est l'endocytose les lysosomes sont des vésicules contenant des enzymes, fusionnent avec le phagosome formant ainsi un phagolysosome.

Les enzymes des lysosomes décomposent la particule. Un autre processus favorise la destruction des bactéries : la formation de radicaux libres par une enzyme de la membrane du phagosome. Les produits de la digestion de la particule sont excrétés (**Tania et al., 2015**).

Revue de littérature

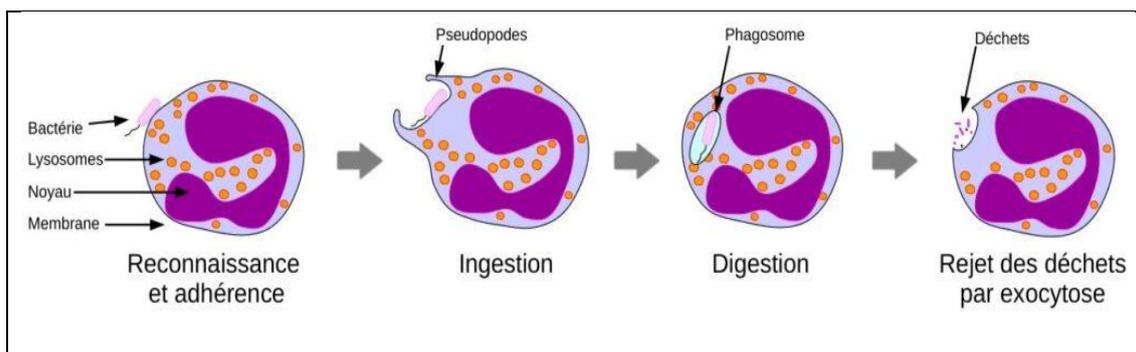


Figure 8: les étapes de phagocytose (Vieira et al., 2015)

4.3.2Présentation d'antigène

Non pas seulement pour le conduire à la destruction des micro-organismes, mais aussi pour le préparer à présenter un antigène comme le ferait une cellule présentatrice d'antigène(CPA). Les neutrophiles sont des cellules phagocytaires très mobiles qui constituent la première ligne de défense du système immunitaire inné. Les neutrophiles sont activés grâce à la libération des chimio kinés et cytokine au site inflammatoire. Le peptide amorcé progressivement est transporté par les endosomes vers la membrane cellulaire et peut être associé aux molécules du CMH II. Ils sont rapidement transloqués à la membrane du neutrophile en présence d'anticorps anti-CD11b activant le récepteur CD18/CD11b lié à la phagocytose (Chakravati et al., 2007).

Après la présentation du complexe CMHII-Peptide antigénique, le neutrophile va l'exposer au TCRs des lymphocytes T CD4+, qui ont un rôle direct dans l'induction de la réponse immunitaire adaptative. dernièrement, il a été décrit que les polynucléaires neutrophiles ont la capacité de présenter les antigènes exogènes via le CMH I aux lymphocytes T naïfs CD8+ (Beavillain et al., 2011).

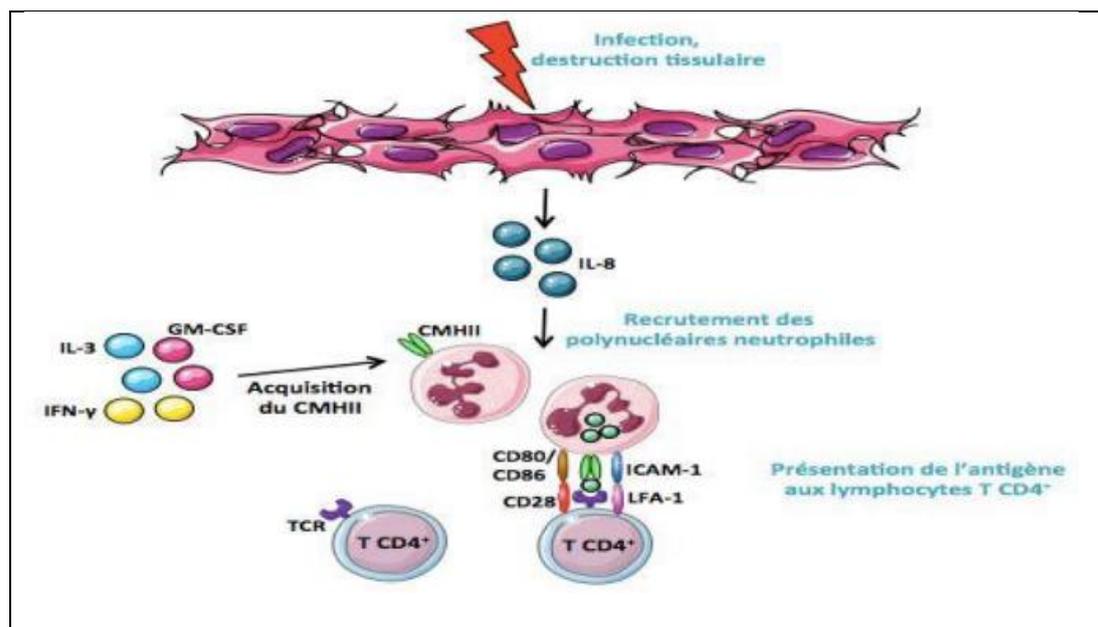


Figure 9: Rôle des polynucléaires neutrophiles dans la présentation des antigènes aux cellules de l'immunité adaptative : fonction de CPA (Boucekrane et ramdane . 2019)

4.3.3. Le rôle immunomodulateur des neutrophiles

La résolution d'une infection par les neutrophiles n'est pas seulement dépendante de ces fonctions effectrices qui agissent directement sur l'élimination des pathogènes. Ils disposent également de fonctions immunomodulatrices, par la production de facteurs solubles dont une pléiade de chimiokines et de cytokines qui module la réponse immunitaire, par un dialogue complexe entre les différentes cellules du système immunitaire (Tecchio et al., 2016).

Les facteurs solubles chimiokines sont sécrétés dans l'espace extracellulaire, formant un gradient de concentration. Elles orientent la migration des cellules via leur reconnaissance sur les récepteurs CCR, ou CXCR qui sont des protéines à 7 domaines transmembranaires et qui vont induire une signalisation via une protéine G. En influant sur le trafic cellulaire, les chimiokines ont un rôle important dans la coordination de la réponse immunitaire. Une même cellule possède plusieurs récepteurs et peut donc répondre aux signaux de plusieurs chimiokines. Les neutrophiles sont parmi les plus gros producteurs de chimiokines (Luster et al 2014).

Revue de littérature

4.3.4. Chimiotactisme

Après leur naissance dans la moelle osseuse, les neutrophiles matures atteignent les sites d'inflammation ou d'infection tissulaire via le système vasculaire. La sortie des neutrophiles du sang, principalement via les veinules post-capillaires, suit un processus ordonné appelé recrutement des neutrophiles. La cascade de recrutement des neutrophiles est médiée par l'interaction séquentielle des récepteurs présents sur les neutrophiles avec des ligands induits à la surface de l'endothélium activé.

La cascade d'adhésion étapes comprend les étapes suivantes : premièrement la fixation initiale du neutrophile à l'endothélium , et l'enroulement du neutrophile le long de l'endothélium, puis l'arrêt ferme du neutrophile accompagné de la propagation des cellules, ensuite rampeur du neutrophile le long de l'endothélium et transmigration du neutrophile dans le tissu , où l'activation complète des neutrophiles conduit à la phagocytose et à la destruction des agents pathogènes par la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) la dé granulation, et la génération de pièges extracellulaires de neutrophiles (NET) (Ley et al., 2007).

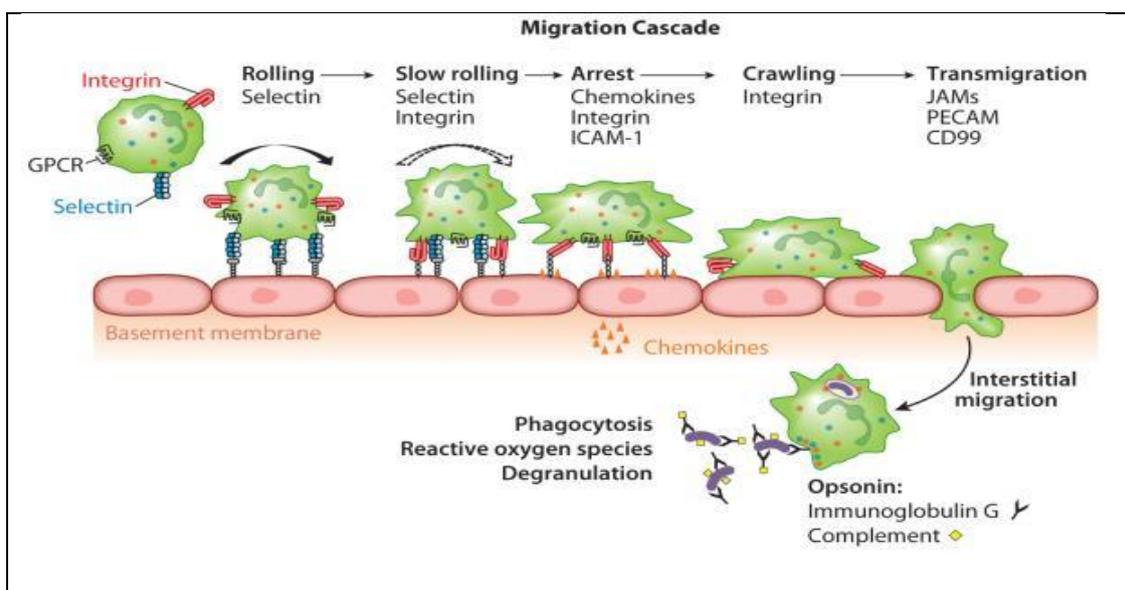


Figure 10: le chimiotactisme (Tanya.2015)

4.3.5. Diapédèse

Cela se traduit par la sécrétion des cytokines inflammatoires IL-1b, IL-6 et TNF-a et de nombreuses chimiokines différentes, PAMP et Les DAMP sont reconnus par des expressions de type Toll exprimées en surface (TLR) et les récepteurs de la lectine de type C (CLR), comme ainsi que par les récepteurs cytoplasmiques, y compris les

Revue de littérature

récepteurs de type NOD (NLR), les récepteurs de type RIG-I (RLR) et TLR-7, -9 et -dix.

La diapédèse fait l'objet d'un exposé détaillé par ailleurs. L'attraction des neutrophiles vers les foyers d'infection est un préalable à l'expression de leurs fonctions antibactériennes.

La migration des leucocytes vers les sites de blessure ou d'infection est médiée par les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) et les modèles moléculaires associés aux dommages (DAMP) présents sur les microbes et les tissus endommagés, respectivement. Les cellules inflammatoires locales, telles que les macrophages et les mastocytes, détectent les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) et les modèles moléculaires associés aux dommages (DAMP) et libèrent des cytokines comme signal pour que les leucocytes migrent hors de la circulation.

L'histamine et l'héparine libérées par les mastocytes péri vasculaires aident à ouvrir les jonctions intracellulaires entre les cellules endothéliales capillaires. De plus, les cellules endothéliales sécrètent des chemoattractants et expriment des marqueurs de surface, notamment des sélectines, des intégrines et des molécules d'adhésion cellulaire (CAM) sur leur lumière, qui provoquent l'adhésion, le roulement, l'arrêt **(Pissard .2019)**.

Pour se déplacer, les neutrophiles ne sont pas seulement dotés de capacités locomotrices stimulables par divers facteurs solubles (chimiocinésie), mais ils peuvent aussi s'orienter dans un gradient de facteurs dits chimiotactiques (chimiotactisme).

Les neutrophiles possèdent pour les facteurs chimiotactiques des récepteurs membranaires qui sont couplés, par l'intermédiaire des protéines G (liant le GTP), à des phosphorylases comme la phosphorylase C. En conséquence, les facteurs chimiotactiques activent les neutrophiles. Un des facteurs les plus actifs, le fragment C5a du complément, met les neutrophiles dans différents états d'excitation en fonction de sa concentration. Comme la plupart des facteurs chimiotactiques, à forte concentration le C5a inhibe la locomotion, ce qui n'est pas paradoxal si on considère que ces concentrations sont obtenues dans le foyer inflammatoire. À transmigration des neutrophiles à travers la barrière des cellules endothéliales sanguines représente l'étape préalable à l'inflammation innée. Le recrutement des neutrophiles dans les tissus enflammés intervient d'une manière bien définie, qui comprend des

Revue de littérature

éléments de roulement des neutrophiles, d'adhérence ferme et de rampement sur la surface des cellules endothéliales avant de transmigrer à travers la barrière endothéliale.

Cette dernière étape connue sous le nom de diapédèse peut exister à la jonction des cellules endothéliales (para cellulaire) ou directement à travers le corps cellulaire endothélial (transcellulaire). La cascade d'extravasation est contrôlée par une série d'engagements de divers modules adhésifs, qui entraînent l'activation de signaux bidirectionnels vers les neutrophiles et les cellules endothéliales pour une réponse cellulaire adéquate (Onge.2005).

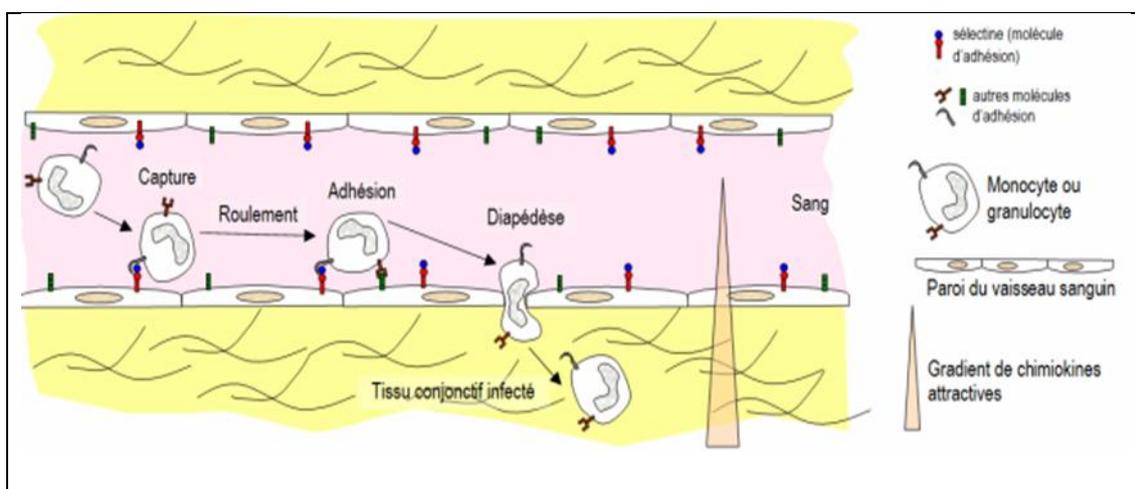


Figure 11: Migration des leucocytes à travers la paroi des capillaires, lors d'un processus inflammatoire (Pissard.2019).

4.4. Les variations des neutrophiles

Lors de la grossesse, il existe une hyperleucocytose et une polynucléose neutrophile.

La consommation de cigarettes est significativement associée à une augmentation des diverses lignées leucocytaires, particulièrement notable pour les polynucléaires neutrophiles qui peuvent être augmentés de 20 %. Cette augmentation est proportionnelle au nombre de cigarettes fumées par jour.

Un nombre abaissé de neutrophiles (neutropénie) dans des atteintes de la moelle osseuse (syndromes myélodysplasiques, cancers métastasant à la moelle, anémie aplasique), certaines maladies auto-immunes (lupus, etc.), et des infections très sévères (par épuisement des réserves) ou en réaction à des médicaments ou de la chimiothérapie.

Revue de littérature

Un nombre élevé de neutrophiles (neutrophile) dans les infections bactériennes aiguës (parfois virales ou fongiques) **(Mari.2021).(gama et al., 2002 ;Catalano et al., 2007)**

5. Neutrophiles au cours du cycle menstruel

Plusieurs études ont montré que le nombre de neutrophiles est plus élevé au cours de la phase lutéale **(Begum et Ashwini, 2012)**, et pendant les menstruations **(Rosemary et al., 2014)** par rapport à la phase folliculaire, ou que le nombre de neutrophiles atteint un pic autour de l'ovulation et à nouveau au milieu de la phase lutéale. Cependant, d'autres ont montré qu'il n'y avait pas de changements significatifs pendant tout le cycle menstruel **(Rajnee et al., 2010)**.

Les neutrophiles sont visibles dans tous les compartiments de la l'appareil reproducteur féminin . La présence la plus forte de neutrophiles se trouve dans les trompes de Fallope et leur nombre diminue de haut en bas **(Wira et al., 2005)**. Les neutrophiles des trompes de Fallope ont été caractérisés comme phénotypiquement et fonctionnellement différents des neutrophiles du sang. En effet, ils exprimaient un niveau plus faible de CD66b, CD62L, récepteur IL-8 (CXCR1, CXCR2) et un niveau plus élevé de récepteur bactérien CD64, HLA-DR, IFN γ , TNF α , IL-12 et VEGF par rapport aux neutrophiles sanguins **(Smith et al., 2006)**.

Dans l'utérus, une large augmentation de l'IL-8 avant les menstruations conduisent à un recrutement important de neutrophiles. Leur fonction pendant les menstruations est de permettre la perturbation du tissu endométrial par la libération d'élastase, qui va activer les méalloprotéinases de la matrice extracellulaire et renforcer la défense immunitaire **(Hickey et al., 2011)**.

Dans des exemples animaux (rongeurs et porcs), l'insémination induit la production d'une large gamme de cytokines pro-inflammatoires telles que GM-CSF, IL-8, IL-6, CCL2 conduisant à une augmentation des macrophages, DC, lymphocytes et granulocytes. L'afflux important de neutrophiles dans l'utérus élimine les spermatozoïdes indésirables, Dans un modèle de souris, la déplétion en neutrophiles induit un blocage du cycle œstral dû à une dérégulation des niveaux d'hormones stéroïdiennes sériques, suggérant un rôle important des neutrophiles dans la régulation hormonale **(Sasaki et al., 2018)**. Le traitement à l'œstradiol de souris infectées par *C. albicans* a bloqué la migration des neutrophiles vers le vagin et accumulés dans l'ectocervix et le fornix. Ce mécanisme est médié par l'expression

Revue de littérature

altérée de CD44 et CD47 des cellules épithéliales du FRT autorisant les neutrophiles à migrer vers le vagin. En contraste, le traitement à la progestérone facilite la migration et la destruction des neutrophiles. Ces données suggèrent que la migration des neutrophiles est dépendante des hormones sexuelles. En effet, pendant l'ovulation, les neutrophiles ne sont pas présents dans la lumière vaginale afin de faciliter le passage des spermatozoïdes, même si cela peut entraîner des infections vaginales **(Salinas et al., 2018)**.

Les infections chroniques dans le FRT sont connues pour induire une augmentation des neutrophiles. L'infection à *N. gonorrhoeae* du col de l'utérus, induit une augmentation des neutrophiles par l'induction de cytokines pro-inflammatoires par les cellules épithéliales et les cellules myéloïdes résidentes (IL-6, TNF α , IL1- β , IL-8) ainsi que l'IL-17 produite par les cellules Th17 **(Stevens et al., 2018)**. Les cellules Th17, en produisant de l'IL-17 et de l'IL 8, induisent le recrutement de neutrophiles, qui à leur tour produisent CCL20 et CCL2 et recrutent des cellules Th17 **(Pelletier et al., 2010)**.

6. Régulation de la composition des cellules immunitaires par le cycle menstruel

Concernant la régulation des cellules immunitaires, plusieurs études ont montré une variation du nombre de cellules immunitaires dans l'utérus mais pas dans le vagin tout au long du cycle menstruel. En effet, lors de l'ovulation et pendant les menstruations, il y a une augmentation du nombre de cellules NK, de neutrophiles et de macrophages dans l'utérus. Le nombre de cellules NK peut atteindre jusqu'à 70% des cellules totales de l'endomètre après le pic de progestérone. La concentration plus faible de cellules Th17 chez les femmes préménopausées pourrait être nécessaire pour une fécondation et une implantation efficaces.

La migration du neutrophile vers le tissu endommagé est possible grâce à un gradient chimiotactique. Les chimioattractants peuvent être libérés par l'hôte via les cellules nécrotiques, stromales et épithéliales. Les cellules nécrotiques, présentes sur le site de l'inflammation **(WITKO-SARSAT et al., 2000)**.

Les neutrophiles exposés aux chimioattractants subissent un changement morphologique et une modification de leur comportement. Changement morphologique et une modification de leurs compositions sécrétoires **(GALKINA et al., 2017)**.

Revue de littérature

Des études ont montré que le neutrophile hiérarchise les chimioattractants en distinguant, à l'aide de voies de signalisation, les signaux faibles (LTB₄, CXCL8, PAF) des signaux forts (fMLP et C5a). Cette distinction lui permet d'éviter la distraction des signaux faibles dans un environnement avec des différents chimioattractants **(HEIT et al., 2002)**.

La conception "inflammatoire" actuelle des menstruations implique une chaîne complexe d'événements, provoquée par la chute des niveaux de progestérone et d'œstrogènes dans la phase sécrétoire tardive d'un cycle sans conception.

Le retrait de la progestérone libère le NF-κB de son inhibition par IκB, ce qui conduit à l'induction de gènes inflammatoire, conduisant à un afflux de cellules inflammatoires. Les interactions entre ces dernières et les cellules stromales déciduées médient la libération d'une grande variété de substances pro-inflammatoires.

La libération d'une grande variété de médiateurs pro-inflammatoires, dont des chimiokines, des cytokines et des prostaglandines.

Ces facteurs pro-inflammatoires et les cellules inflammatoires conduisent à une cascade d'enzymes de dégradation, en particulier les métalloprotéinases de la matrice, induisant à la fois leur production et leur activation. Il s'ensuit une dégradation rapide de la matrice extracellulaire qui soutient le tissu.

Revue de littérature

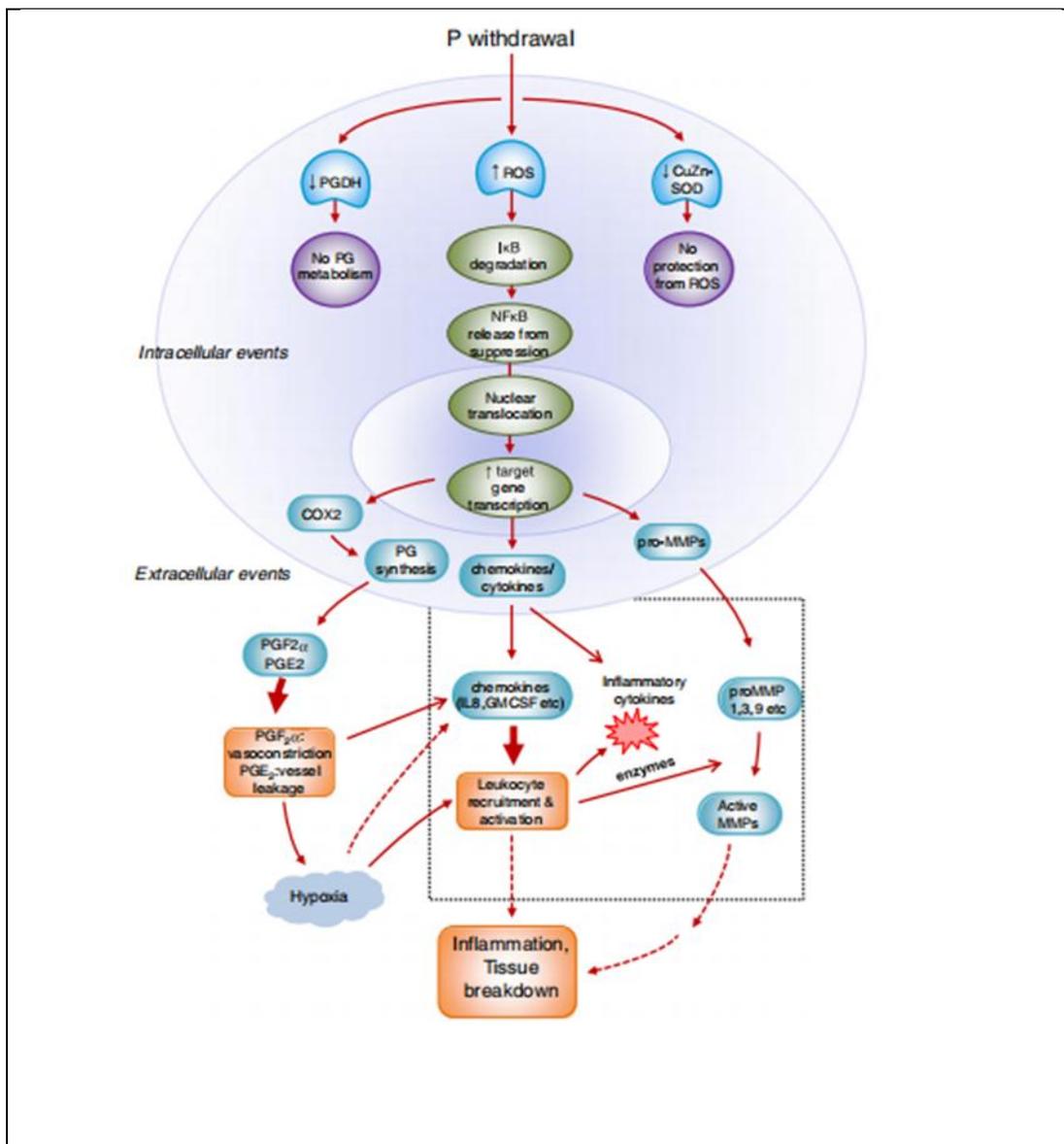


Figure 12: Événements inflammatoires menant aux menstruations (Rev. 2012)

Le retrait de la progestérone (P) et les œstrogènes pendant la phase sécrétoire tardive du cycle menstruel diminue la prostaglandine (PG) déshydrogénase intracellulaire (DH), diminuant ainsi le métabolisme des PG. Il diminue également le superoxydedismutase (CuZn-SOD) qui protège les cellules des espèces réactives de l'oxygène (ROS) Simultanément.

Les niveaux de ROS sont augmentés, ce qui conduit à la dégradation d'I κ B, à la libération de l'oxygène dans les cellules. La libération du NF κ B de la suppression permettant sa translocation nucléaire et une régulation accrue des gènes cibles.

Revue littérature

Parmi les gènes cibles sont ceux qui codent pour les cyclo-oxygénases 2 (COX2), essentielles à la synthèse des prostaglandes. E2 et F2 α gènes codant pour de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et d'autres codant pour des métalloprotéinases de la matrice (MMP).

Ces produits sont sécrétés par les cellules où ils agissent dans l'environnement extracellulaire. Le PGF2 α est vasoconstricteur, tandis que l'action du PGE2 augmente la fuite des vaisseaux. Le site d'événements vasculaires conduit à une hypoxie dans le tissu. Les chimiokines sécrétées agissent sélectivement pour recruter différents sous-ensembles de leucocytes dans le tissu.

Tandis que l'activation locale des MMPs et d'autres enzymes de dégradation conduit à la dégradation de la couche fonctionnelle de l'endomètre, caractéristique de la menstruation. La zone dans l'encadré concernant les actions des leucocytes (**Rev. 2012**)

Matériels et Méthode

Matériels et méthodes

1. Population étudiée

La population étudiée est composée de femmes pendant leurs cycles menstruels ou hors cycle menstruel

L'étude a été réalisée au centre d'analyse du CHU de Tlemcen et l'hôpital civile de Nedroma.

Les femmes choisies et incluses dans ce travail sont toutes en bonne santé ne présentant aucune pathologie

La tranche d'âge est comprise entre 19 ans à 38 ans

Les critères d'inclusion sont:

- Avoir la même tranche d'âge
- Être indemnes de toute pathologie.
- Prélèvement dans les premiers jours du cycle menstruel

1.1. Questionnaire individuel :

Les informations sont recueillies en s'appuyant sur un questionnaire de base complété par les femmes sélectionnées. Le questionnaire a été développé, évalué et testé par des études antérieures. Il a été administré de manière standardisée aux femmes. Les informations recueillies par le questionnaire de base comprenaient:

- Age ; Taille ; Poids.
- Indice de Masse Corporelle (IMC : poids/ taille², kg/m²).
- symptômes du cycle, le cas échéant.
- le jour de règle.
- la prise de la pilule contraceptive.
- Présence de maladies
- Prise de médicament

1.2. Considérations éthiques

Toutes les femmes sélectionnées sont informées sur le but de l'étude et leurs consentements sont obtenus préalablement (Formulaire en Annexe).

Toutes les précautions visant le respect de l'anonymat et la confidentialité des informations sont rigoureusement respectées.

2. Analyses biochimiques :

2.1. Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons

Matériels et méthodes

Les prélèvements sanguins se font au niveau de la veine du pli du coude et veines médial de bras chez les femmes réglés. Le sang prélevé est recueilli à raison de 10 ml dans des tubes à EDTA vacutainer, citrate, et des tubes secs, préalablement étiquetés et numérotés pour chaque patiente, la conservation possible quelques heures à température ambiante.

On réalise des tests CRP après centrifugation des tubes secs puis on décante le sérum dans eppendorf. Sachant que nous besoin sang totale pour réaliser FNS et VS.

2.2. FNS et frottis

2.2.1. NFS - Numération globulaire sanguine

La numération sanguine consiste à compter (le plus souvent grâce à des automates) les différents éléments cellulaires du sang : globules rouges ou hématies, globules blancs ou leucocytes, plaquettes. On détermine également des paramètres liés aux hématies : taux d'hémoglobine ; volume globulaire moyen (VGM) ; hématocrite ; teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) ; concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH). D'autres indices [indice de distribution des globules] peuvent également être calculé par les automates de numérotation.

Il n'est pas nécessaire d'être à jeun.

Tableau 1 : nombre d'échantillon formule de numérotation sanguine pendant cycle et hors cycle.

FNS pendant cycle	FNS hors cycle
20	20

Matériels et méthodes



Figure13: tube EDTA **Figure 14:** l'automate du sang prélevé

Fig calculés par l'automate

Indications : Cet examen est essentiel pour apprécier un dysfonctionnement de la moelle osseuse ou des perturbations dites périphériques (anémies, augmentation des globules blancs en réponse à une infection, problème de coagulation et consommation des plaquettes...). Il est associé généralement à la formule sanguine, qui est la partie qualitative (et non plus quantitative) de l'hémogramme (constitué par la numération globulaire-plaquettes associée à la formule sanguine) (**Arock et al., 2007**).

2.2.2. Frottis sanguin

Malgré l'amélioration des analyseurs automatisés d'hématologie destinés à la réalisation des hémogrammes, l'examen du frottis sanguin au microscope est indispensable quand les données fournies par les appareils sont qualitativement ou quantitativement anormales.

Le frottis est effectué à partir de l'échantillon de sang prélevé sur anticoagulant pour la numération globulaire.

Le frottis traditionnel manuel : On dépose une goutte de 3 ou 4 mm de diamètre sur une extrémité de la lame, placer cette lame perpendiculairement à nous avec la goutte place le plus près de nous avec une deuxième lame placer un angle approximatif de 45 °, recule dans la goutte afin d'étaler celle-ci aux deux tiers ou aux trois quart de la largeur de la lame et doucement glisser la lame inclinée vers l'avant afin d'étaler le frottis sanguin ne révéler la lame que lorsque nous entendons le petit

Matériels et méthodes

déclic qui survient lorsque la lame inclinée se rend à l'extrémité du frottis afin d'assurer un étalement adéquat la lame s'assèche ensuite à l'air .

- **La coloration du frottis :**

La coloration des frottis peut être manuelle ou automatisée. La coloration combinée de May-Grünwald-Giemsa (MGG), dite coloration panoptique de Pappenheim :

- 1- Coloration avec le May-Grunwald pendant 2 ou 3 minutes.
- 2- on rince avec l'eau distillée.
- 3- on applique le dixième colorant Giemsa dilué à 1/6 pendant 20 minutes.
- 4- après on lésé séché.

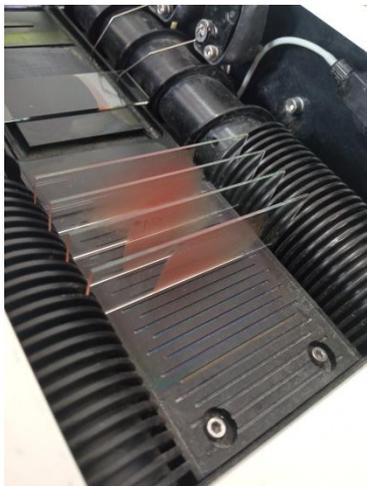


Figure 16: coloration des frottis sanguin automatique



Figure 17: coloration des frottis sanguin manuel

Lecture du frottis sanguin : La lecture au microscope est la technique de référence. Elle comporte une analyse de la morphologie des différentes populations cellulaires : érythrocytes, leucocytes ((monocytes, lymphocytes, granulocytes (neutrophiles, basophiles éosinophiles), plaquettes, et une identification de cellules pathologiques orientée par le contexte clinicobiologique et le type d'alarme déclenchée par l'automate.

La formule sanguine établit le pourcentage des différentes sous-populations leucocytaires sur 100 éléments comptés au minimum (**Cornet et Troussard, 2022**).

2.3. Protéine- C- Réactive

Matériels et méthodes

La CRP est une protéine synthétisée par le foie qui reflète l'inflammation aiguë. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun.

Après centrifugation on utilise une pipette pour décante de 40 µl du sérum en la dépose sur une plaque puis on ajoute une goutte de latex (40 µl) ensuite on mélange jusqu'à 2 min. si elle est positive on fait une dilution avec physiologique (6, 12, 24, 48, 56, 112), ou négative.



Figure 18: tube sec après centrifugation

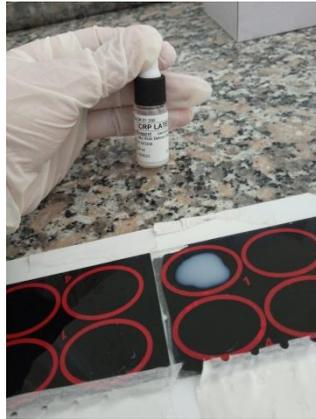


Figure 19: latex CRP



Figure 20: sérum et latex mélangé

-- Valeurs usuelles : < 5 mg/l.

-- Variations physiologiques et pathologiques : La CRP est augmentée dans toutes les inflammations :

– inflammations infectieuses bactériennes (pneumonies, infections urinaires,

Septicémies, abcès profonds)

– maladies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, arthrite en poussée) ;

– thromboses aiguës en évolution (phlébites, embolies pulmonaires,

Infarctus du myocarde) ;

– certains cancers ;

– la plupart des traumatismes importants, brûlures (**René Caquet, 2010**).

Matériels et méthodes

2.4. La vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation des éléments figurés du sang est mesurée dans une colonne calibrée et graduée. Elle est exprimée par la hauteur en millimètres du plasma surnageant les éléments qui ont sédimenté au bout de 1 heure et de 2 heures. Des techniques plus rapides existent actuellement (**Arock et al., 2007**).

Valeurs usuelles : VS 1re heure : < 7 min

VS 2e heure : < 20 min

Prélèvement généralement effectué à jeun.



Figure 21: analyse vitesse de sédimentation.

4. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel SPSS (version 21). La comparaison entre deux groupes est réalisée par le test « t » de Student. Cette analyse est

Matériels et méthodes

complétée par le test de la différence significative minimale afin de classer et comparer les moyennes deux à deux

Résultats et discussions

Résultats et discussions

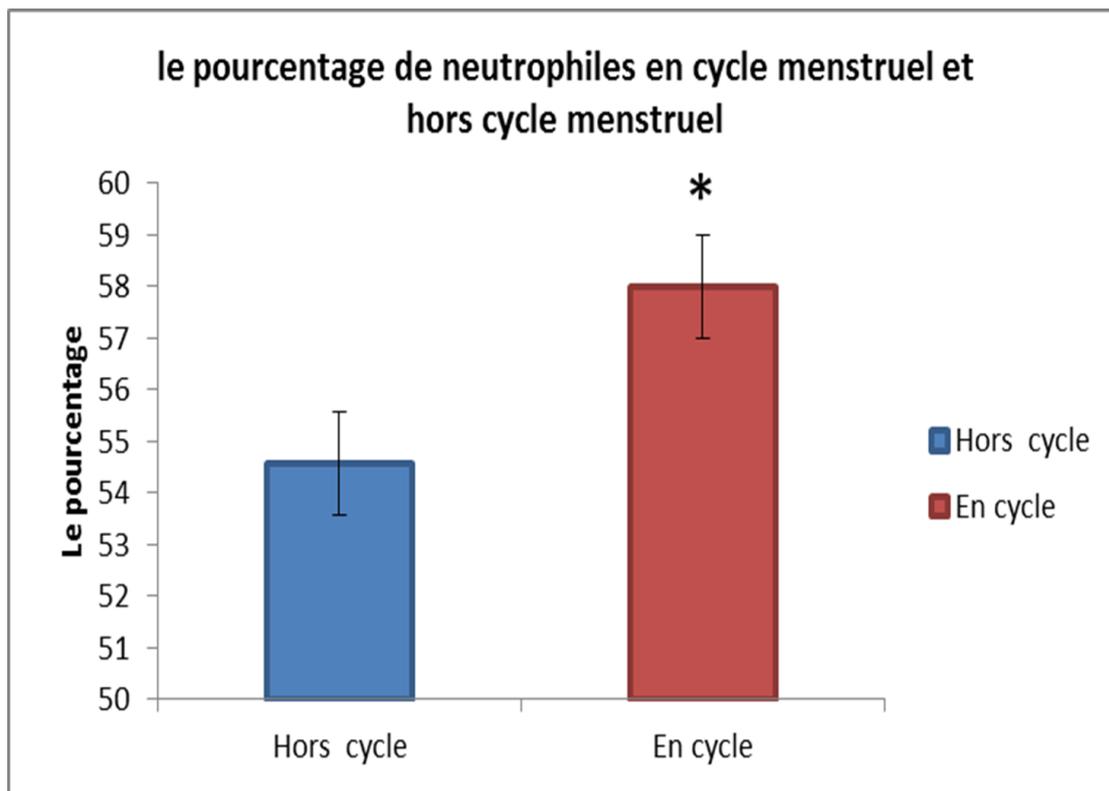


Figure 22 : le pourcentage des neutrophiles en présence et en absence du cycle menstruel.

Chaque valeur représente les moyennes du neutrophile en remarque qu'il y a une différence entre la présence et l'absence du cycle menstruel, le pourcentage des neutrophiles est plus élevé en présence du cycle menstruel. La comparaison entre les deux groupes est réalisée par test « t » de student.

NB : il y a une différence non significative 0,88.

Résultats et discussions

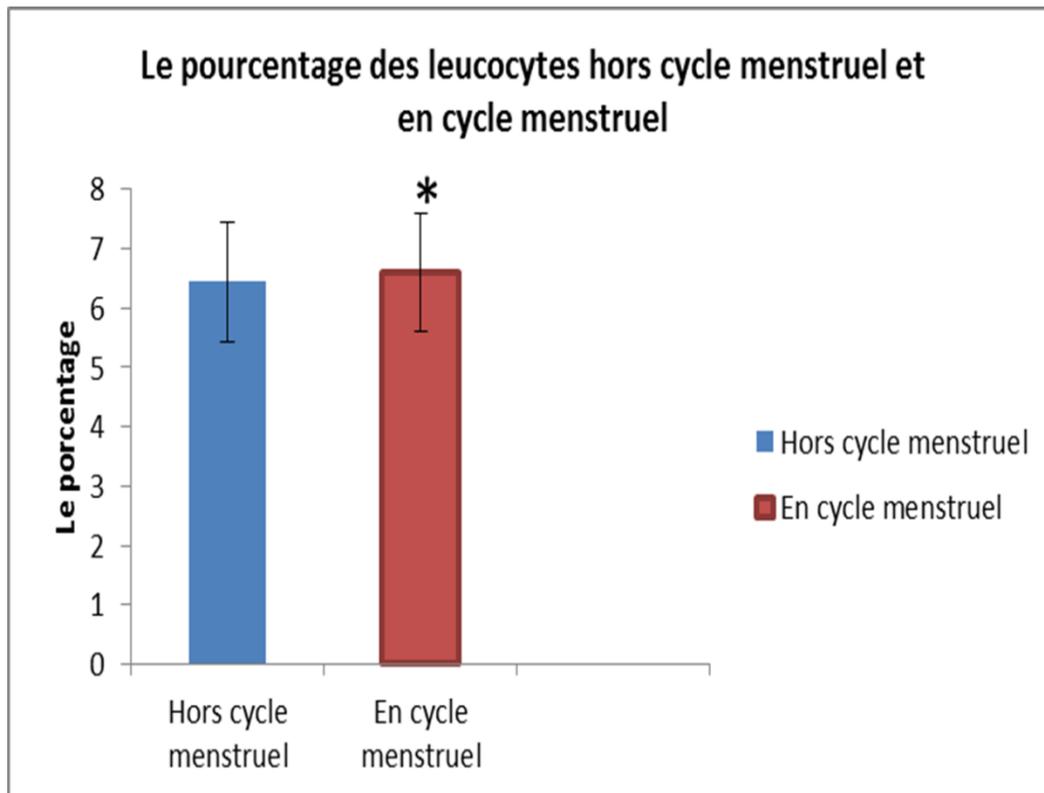


Figure 23: le pourcentage des leucocytes en présence et en absence du cycle menstruel.

Chaque valeur représente la moyenne, le pourcentage des leucocytes de femmes en présence du cycle menstruel plus élève par rapport à les femmes témoins. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de femmes est effectuée par le test « t » de student, il y a une différence non significative 0,07.

Résultats et discussions

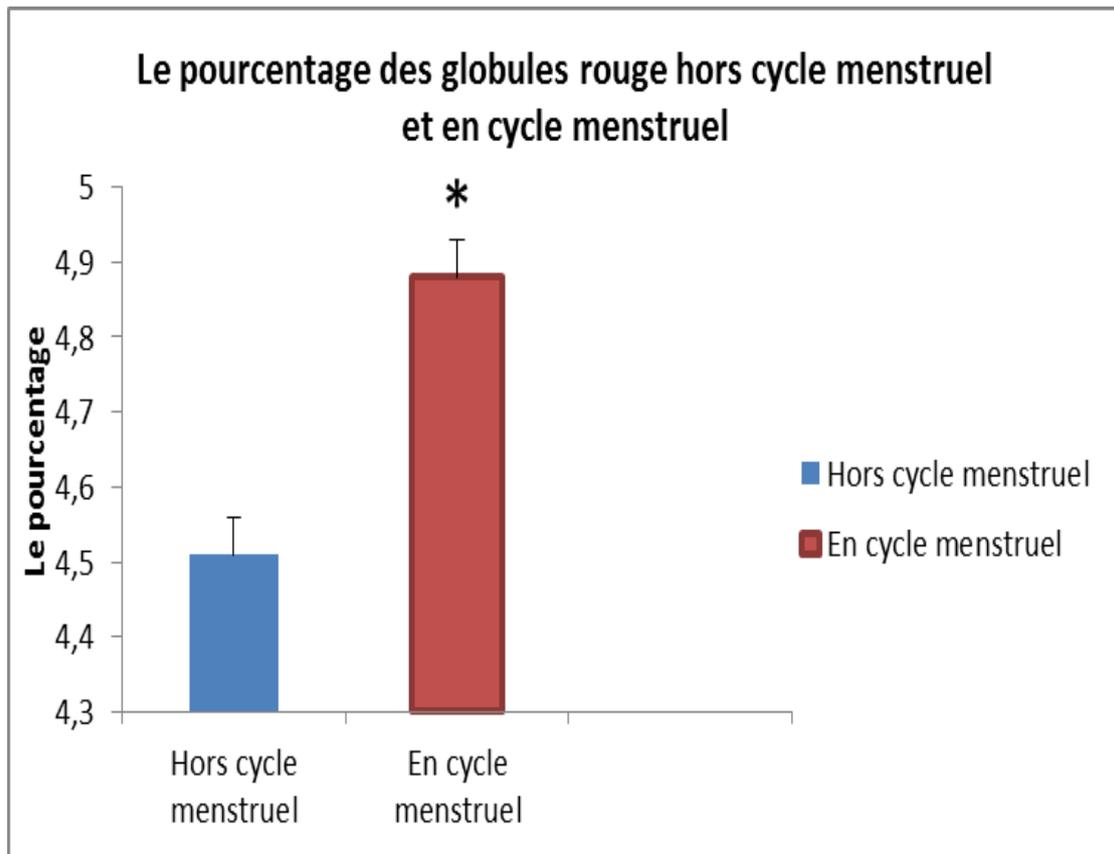


Figure 24: le pourcentage des globules rouge en cycle et hors cycle menstruel

Chaque valeur représente la moyenne, il y a une augmentation de pourcentage des globules rouge en présence du cycle menstruel. La comparaison est réalisée par le test « t » de student, présent d'une différence non significative 0,98.

Résultats et discussions

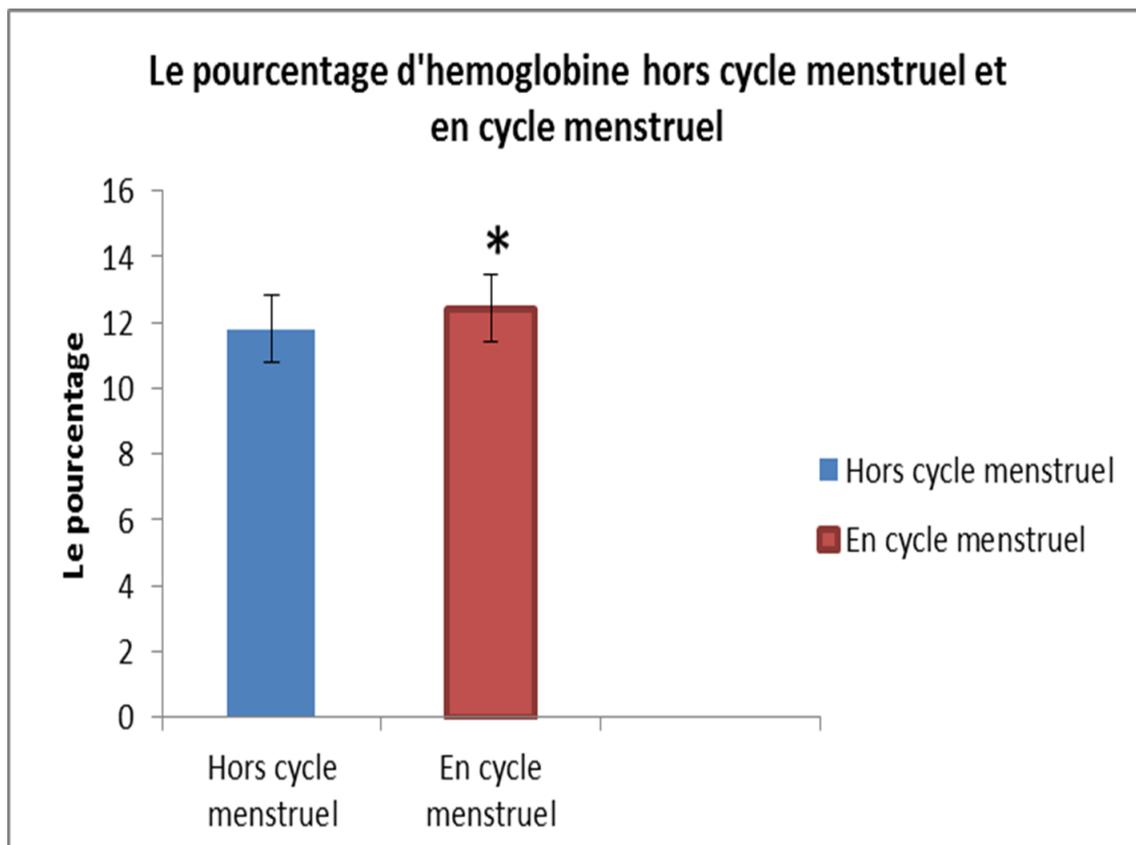


Figure 25: le pourcentage d'hémoglobine en présence et en absence du cycle menstruel.

Chaque valeur représente la moyenne, l'hémoglobine des femmes en présence du cycle menstruel est plus augmentée par rapport aux femmes normales, la comparaison est effectuée par le test « t » de Student, il n'y a pas de différence significative 0,002.

Résultats et discussions

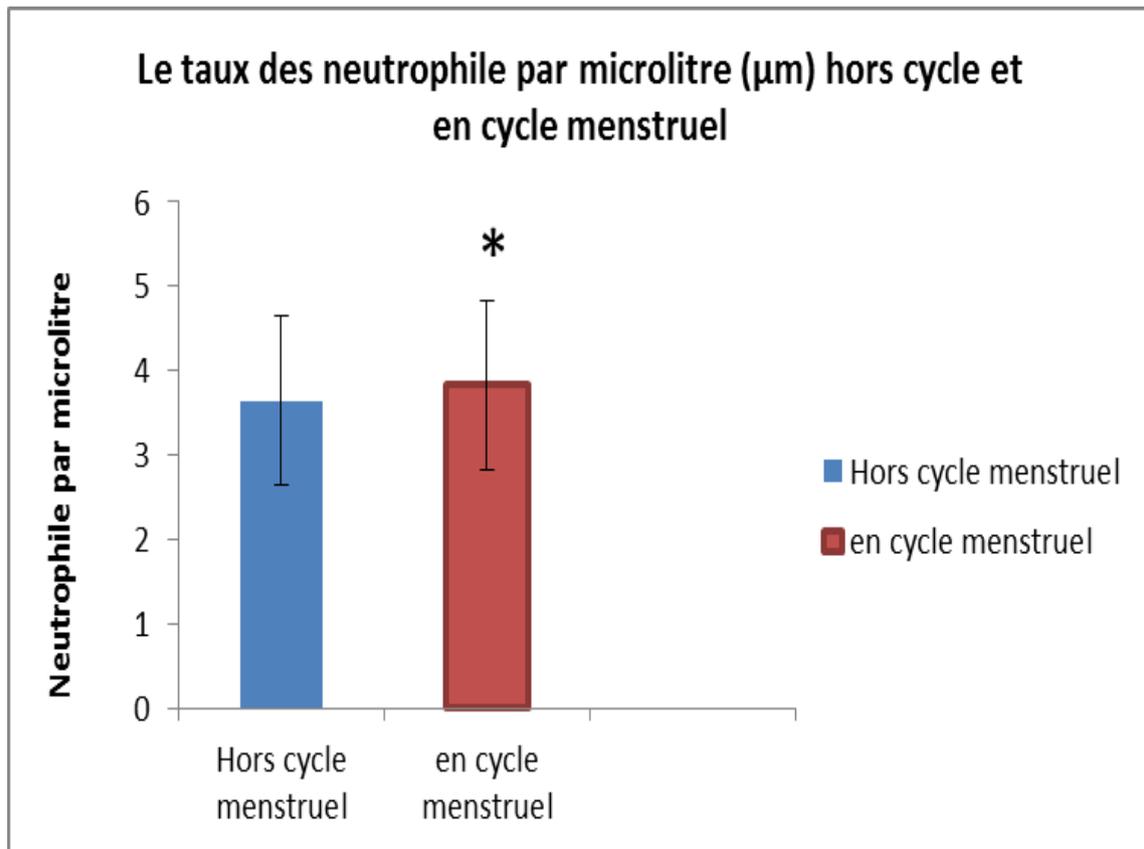


Figure 26: le taux des neutrophiles par microlitre en cycle et hors cycle menstruel.

Chaque valeur représente les moyennes, les neutrophiles en cycle menstruel est élevé par rapport à les femmes hors cycle menstruel. La comparaison est réalisée par le teste « t » du student. Il y a une différence significative 0,05.

Résultats et discussions

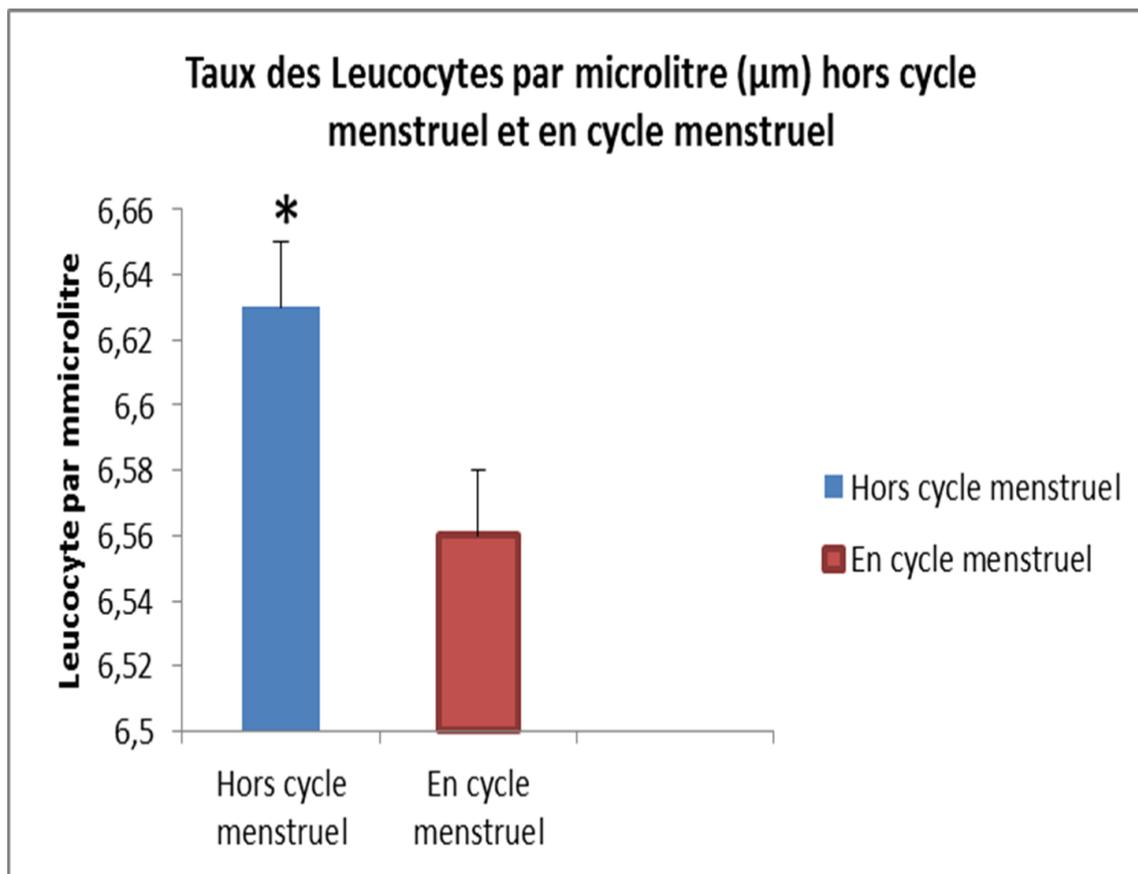


Figure 27 : taux des leucocytes par microlitre en présence et en absence du cycle menstruel.

Chaque valeur représente la moyennes, le taux des leucocytes hors cycle menstruel est élevé par rapport aux femmes en présence du cycle menstruel. La comparaison a été réalisé par le test « t » de student, il y a une différence non significative 0,54.

Résultats et discussions

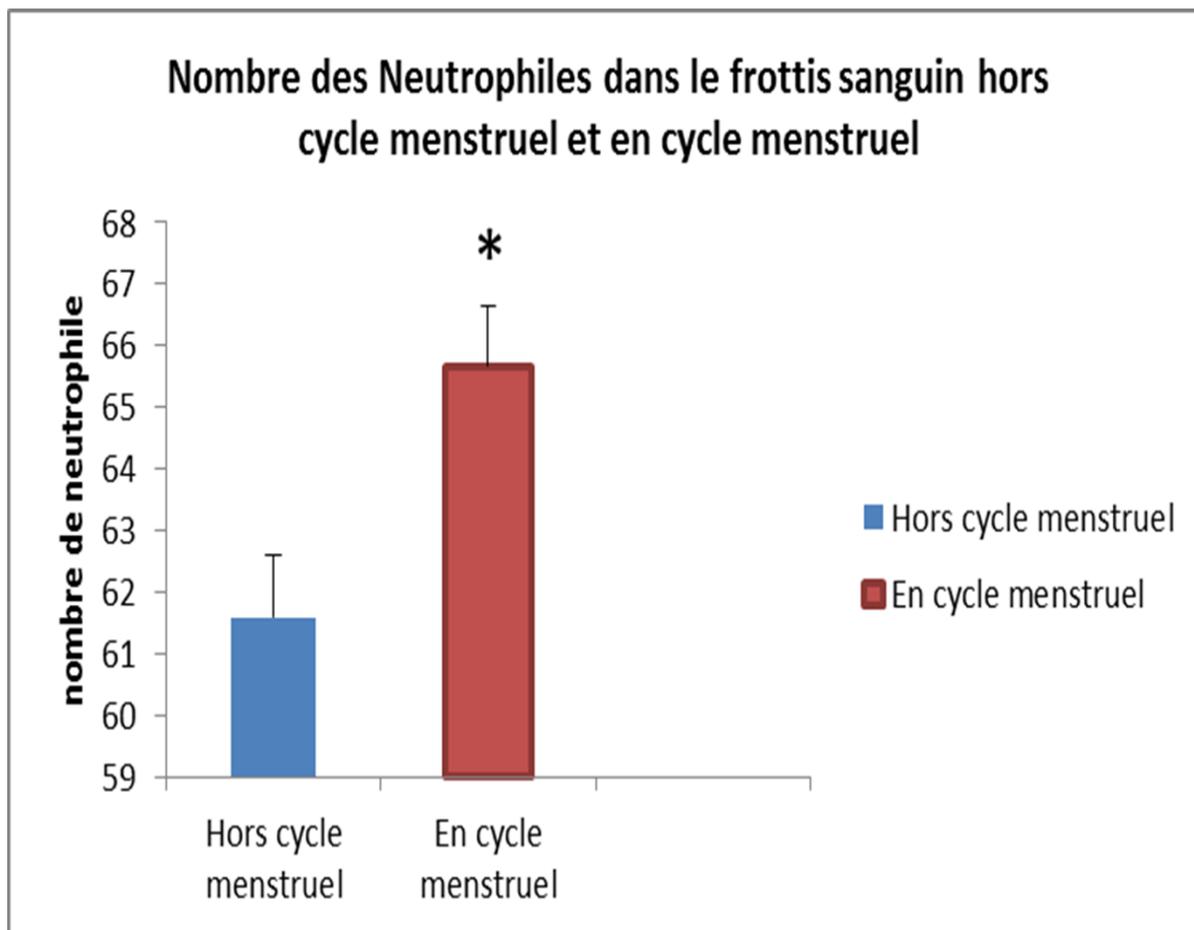


Figure 28 : nombre des neutrophiles dans un frottis sanguin en présence et en absence du cycle menstruel.

Chaque valeur représente la moyenne, le nombre des neutrophiles dans un frottis sanguin est élève chez les femmes en présence du cycle menstruel, cette comparaison est effectué par le test « t » de student, il y a une différence non significative 0,5.

Résultats et discussions

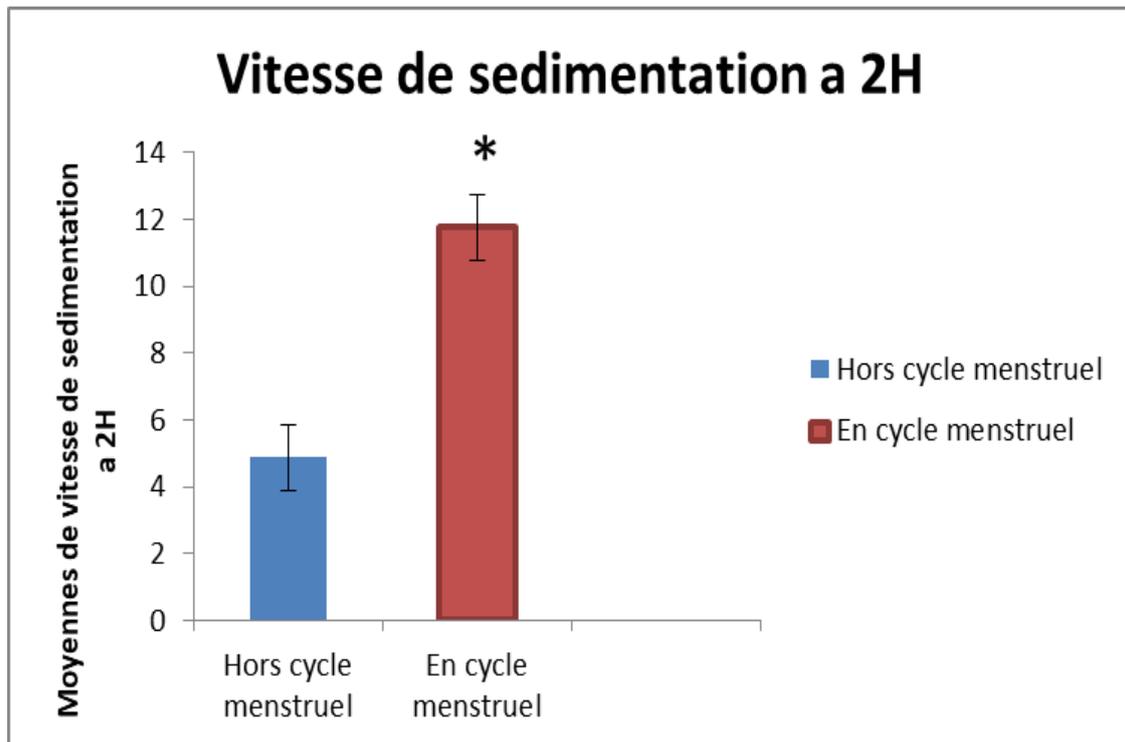


Figure 29 : Moyennes de vitesse de sédimentation à 2H en présence et en absence du cycle menstruel.

Chaque valeur représente la moyenne, les moyennes des vitesses de sédimentation à 2H hors cycle menstruel sont élevées par rapport aux femmes en présence du cycle menstruel. La comparaison a été réalisée par le test « t » de student, il y a une différence significative 0.95.

Résultats et discussions

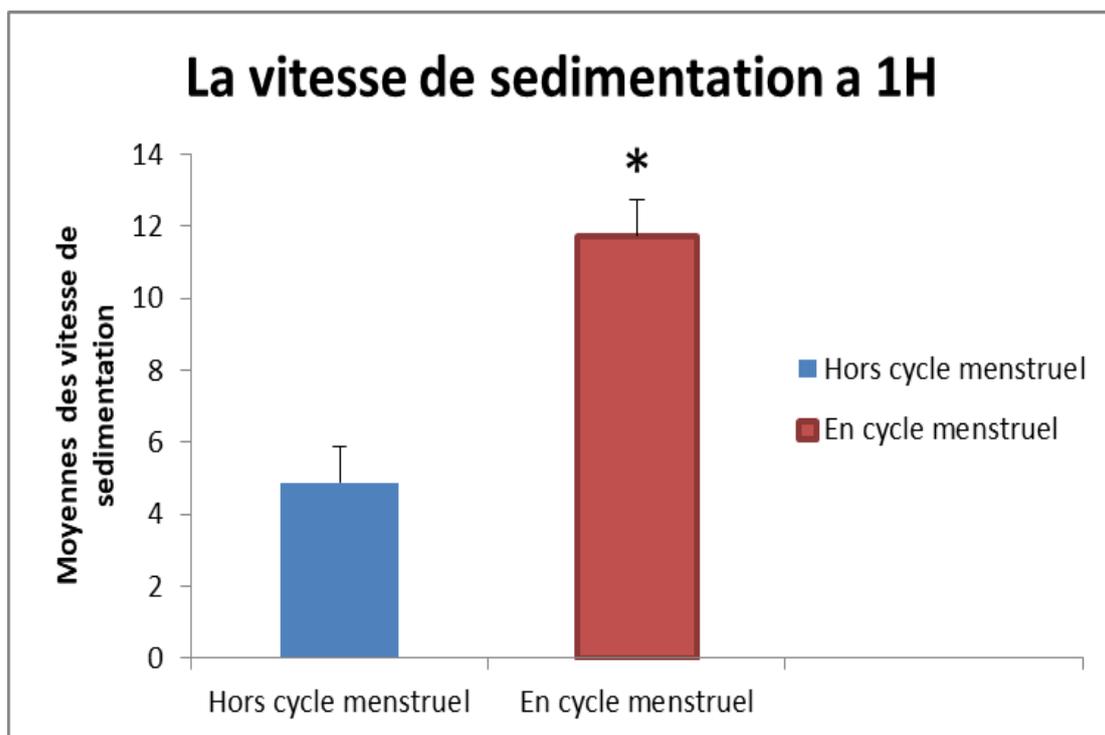


Figure 30: Moyennes de vitesse sédimentations en présence et en absence du cycle menstruel.

Chaque valeur représente la moyenne, les moyennes des vitesses de sédimentation hors cycle menstruel sont élevées par rapport aux femmes en présence du cycle menstruel. La comparaison a été réalisée par le test « t » de student, il y a une différence non significative 0.006.

Résultats et discussions

Discussion

Dans de nombreuses conditions inflammatoires, les neutrophiles (généralement détectés comme des cellules positives à l'élastase) dominent l'afflux initial de leucocytes dans le tissu.

L'afflux initial de leucocytes dans le tissu : ils sont suivis d'une vague d'émigration de monocytes (**Soehnlein et al., 2009**). Ils présentent des préférences hiérarchisées aux chimiokines pour les guider à travers le système vasculaire et de la matrice extracellulaire, et, potentiellement par des sécrétions baso-apicales, à travers l'épithélium. Il est probable que la plupart des neutrophiles (et par la suite les monocytes) pénètrent dans l'endomètre par l'endomètre à partir des artérioles spirales, étant donné que la décidualisation et la sécrétion de chimiokines qui l'accompagne se produisent en premier lieu à proximité de ces vaisseaux. Les vaisseaux eux-mêmes expriment

Chimiokines à ce moment-là (**Jones et al., 2004**). Les chimiokines sont également libérées des cellules glandulaires de l'endomètre, au moins au niveau apical de la cavité utérine (**Hannan et al., 2011**): s'ils sont également libérés à la base dans le compartiment stromal où ils pourraient contribuer à le gradient de chimiokines le long duquel les leucocytes migrent, est pas connu.

Le neutrophile comporte des granules préformés : différents sous-ensembles de granules ayant des rôles spécialisés sont libérés de manière différentielle en fonction du microenvironnement. Ils interagissent d'abord avec la paroi des vaisseaux sanguins lors de la transmigration, puis avec le cadavre de l'endomètre et la matrice extracellulaire (MEC) lors du passage dans le tissu (**Soehnlein et al., 2009**). .

Les granules neutrophiles peuvent dégager une variété d'enzymes de dégradation (dont la cathepsine C, l'élastase neutrophile, la MMP9 et la protéinase 3). Ces enzymes peuvent à leur tour activer les chimiokines et leurs récepteurs sous des formes tronquées présentant des degrés variables d'activité chimiotactique plus ou moins élevées que leur molécule mère : l'effet net de ces actions n'est pas encore clair (**examiné dans Soehnlein et al., 2009**).

Les sérines protéinases des neutrophiles peuvent également activer les formes latentes des médiateurs pro-inflammatoires, TNF α et IL1 β tandis que les protéines granulaires des neutrophiles peuvent exercer actions chimiotactiques sur les monocytes. Fait intéressant, dans le modèle murin de menstruation, bien que le

Résultats et discussions

nombre de neutrophiles ait augmenté pendant la panne, ils étaient plus abondants pendant la réparation et leur épuisement a eu un effet clair sur le retard de la réparation de l'endomètre (**Kaitu'u-Lino et al., 2007**).

Il est beaucoup moins facile de distinguer la rupture de la réparation chez les femmes que dans le modèle murin, de sorte qu'il faut déterminer si les neutrophiles exercent également leur rôle principal sur la réparation de l'endomètre plutôt que sur la rupture menstruelle, éventuellement dans un modèle primate. En outre, contrairement aux femmes, les macrophages et les éosinophiles n'étaient pas abondants dans l'endomètre pendant la rupture ou la réparation dans le modèle de souris, bien qu'ils soient clairement détectables dans le myomètre (**Kaitu'u-Lino et al., 2007**)

Conclusion

Conclusion :

Les polynucléaires neutrophiles sont les premières cellules recrutées au niveau du site inflammatoire, en outre le cycle menstruel est un processus inflammatoire qui conduit à la perte de la couche endométriale. Les œstrogènes et la progestérone exercent leur fonction en se liant à des récepteurs spécifiques, qui sont présents dans la plupart des types de cellules et, plus particulièrement, sur plusieurs cellules immunitaires.

Le principal objectif de ce travail de recherche réalisée dans la région de Tlemcen permet l'exploration détaillée de nombreuses problématiques relatives au cours du cycle menstruel. Les données recueillies de notre étude ont permis ainsi de mettre en lumière un ensemble de facteurs relatifs aux cycles menstruels notamment le taux de neutrophile pendant et hors cycle.

En conclusion, nos résultats supportent une augmentation de taux des granulocytes neutrophiles pendant et hors cycle chez les femmes ayant l'âge de pro-

Liste des références bibliographiques

Les références bibliographiques

A

-AIT RAMDANE Lila, BOUCEKRANE Rezika. 2019 , L'effet de l'extrait aqueux de feuilles de *Phlomisbovei* sur quelques fonctions du neutrophile humain ,

-Alyssa Tigner ; Chérif A. Ibrahim ; Ian Murray. 19 novembre 2021. Histologie, Globule Blanc.

-Angstwurm MW, Gartner R, Ziegler-Heitbrock HW. Cyclic plasma IL-6 levels during normal menstrual cycle. *Cytokine* 2000;9:370–4.

-Arruvito L, Sanz M, Banham AH, Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol* 2007;178:2572–8.

-Auerbach L, Hafner T, Huber JC, Panzer S. Influence of low-dose oral contraception on peripheral blood lymphocyte subsets at particular phases of the hormonal cycle. *FertilSteril* 2002;78:83–9.

B

-Bartz RR, Piantadosi CA. Clinical review: oxygen as a signaling molecule. *Crit Care*. 2010;14(5):234.

Bartz RR, Piantadosi CA. Clinical review: oxygen as a signaling molecule. *Crit Care*. 2010;14(5):234.

-BEAUVILLAIN C., CUNIN P., DONI A., SCOTET M., JAILLON S., LOIRY ML., MAGISTRELLI G., MASTERNAK K., CHEVAILLER A., DELNESTE Y and JEANNIN P. (2011). CCR7 is involved in the migration of neutrophils to lymph nodes. *Blood* 117: 1196–1204.

-Begum S, Ashwini S. 2012. Study of immune profile during different phases of menstrual cycle. *Int J Biol Med Res* 3:1407–1409.

-BORREGAARD N. (2010). Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity* 33(5):657-670.

Liste des références bibliographiques

-Bouman A, Moes H, Heineman MJ, de Leij LF, Faas MM. Cytokine production by natural killer lymphocytes in follicular and luteal phase of the ovarian cycle in humans. *Am J Reprod Immunol* 2001;45:130–4.

-Boxio R, Bossenmeyer-Pourié C, Steinckwich N, Dournon C, Nüße O. La moelle osseuse de souris contient un grand nombre de neutrophiles fonctionnellement compétents. *J Leukoc Biol* (2004) 75(4):604–11. doi : 10.1189/jlb.0703340

-Brannstrom M, Friden BE, Jasper M, Norman RJ. Variations in peripheral blood levels of immunoreactive tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) throughout the menstrual cycle and secretion of TNFalpha from the human corpus luteum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;83:213–7.

C

-Campbell DJ, Koch MA. Phenotypical and functional specialization of FOXP3+ regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2011;11:119–30.

-Catalano RD, Critchley HO, Heikinheimo O, Baird DT, Hapangama D, Sherwin JR, et al. Mifepristone induced progesterone withdrawal reveals novel regulatory pathways in human endometrium. *Mol Hum Reprod*. 2007;13(9):641–54.

-CHAKRAVATI A., ALLAEYS I., POUBELLE P E. (2007). Neutrophile et immunité est-ce inné ou acquis? *Médecine/Sciences* <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/20072310862>.

-Channing, anakinra: from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:349–359.

-Cornets et X. Troussards. février 2022 . Article : Aspect morphologique des cellules normales sanguines. E.

-Correale J, Arias M, Gilmore W. Steroid hormone regulation of cytokine secretion by proteolipid protein-specific CD4+ T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol* 2001;161:3365–74

Liste des références bibliographiques

-Couse JF, Lindzey J, Grandien K, Gustafsson JA, Korach KS. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor-alpha (ERalpha) and estrogen receptor beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ERalpha-knockout mouse. *Endocrinology* 2001;138:4613–21.

-Critchley HOD, Babayev E, Bulun SE, Clark S, Garcia-Grau I, Gregersen PK. et coll . Menstruations : science et société . *Suis J ObstetGynecol.* 2020 ; 223 : 624-64

-Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiologie de l'endomètre et régulation des menstruations .*Physiol Rev.* 2020; 100 :1149-79

-Cunningham, Gilkeson G. Estrogen receptors in immunity and autoimmunity. *Clin RevAllergyImmunol* 2011;40:66–73

D

-Defrere S, Gonzalez-Ramos R, Lousse JC, Colette S, Donnez O, Donnez J, et al. Insights into iron and nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) involvement in chronic inflammatory processes in peritoneal endometriosis.*HistolHistopathol.* 2011;26(8):1083–92.

-Dosiou C, Hamilton AE, Pang Y, Overgaard MT, Tulac S, Dong J, et al. Expression of membrane progesterone receptors on human T lymphocytes and Jurkat cells and activation of G-proteins by progesterone. *J Endocrinol* 2008;196:67–77.

E

-Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium Marcie R. Williams, Verónica Azcutia, Gail Newton, Pilar Alcaide and Francis W. Luscinskas. October 2011.

-Evans J, Salamonsen LA. Decidualized human endometrial stromal cells are sensors of hormone withdrawal in the menstrual inflammatory cascade. *BiolReprod* 2014;90(1):14.

-Evrard, M., Kwok, I.W.H., Chong, S.Z., Teng, K.W.W., Becht, E., Chen, J., Sieow, J.L., Penny, H.L., Ching, G.C., Devi, S., et al. (2018). Developmental Analysis of Bone Marrow Neutrophils Reveals Populations Specialized in Expansion, Trafficking, and Effector Functions. *Immunity* 48, 364-379.e8

Liste des références bibliographiques

F

-Faas M, Bouman A, Moesa H, Heineman MJ, de Leij L, Schuiling G. The immune response during the luteal phase of the ovarian cycle: a Th2-type response? *FertilSteril* 2000;74:1008–13.

-Fasco MJ, Hurteau GJ, Spivack SD. Gender-dependent expression of alpha and beta estrogen receptors in human nontumor and tumor lung tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2002;188:125–40.

-Franklin RD, Kutteh WH. Characterization of immunoglobulins and cytokines in human cervical mucus: influence of exogenous and endogenous hormones. *J ReprodImmunol* 1999;42:93–106.

G

-GALKINA S I., FEDOROVA N V., SEREBRYAKOVA M V., ARIFULIN E A., STANDNICHUK V I., BARATOVA L A and SUD'INA G F.(2017).

-Gameiro CM, Romao F, Castelo-Branco C. Menopause and aging: changes in the immune system—a review. *Maturitas* 2010;67:316–20.

-Gloire G, Legrand-Poels S, Piette J. NF-kappaB activation by reactive oxygen species: fifteen years later. *BiochemPharmacol.* 2006;72(11):1493–505.

-Guzelante, Navarro JM. Inflammasome as a key pathogenic mechanism in endometriosis.*Curr Drug Targets* 2017;9:997–1002.

H

-Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology* 2000;140:5566–78.

-Hanley SP. Asthma variation with menstruation. *Br J Dis Chest* 2001;75:306–8.

-Hapangama DK, Critchley HO, Henderson TA, Baird DT. Mifepristone-induced vaginal bleeding is associated with increased immunostaining for cyclooxygenase-2 and decrease in prostaglandin dehydrogenase in luteal phase endometrium. *J ClinEndocrinolMetab.* 2002;87(11):5229–34.

Liste des références bibliographiques

-Heikkinen J, Mottonen M, Alanen A, Lassila O. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. *ClinExpImmunol* 2004;136:373–8

-HEIT B., TAVENER S., RAHARJO E and KUBES P. (2002).

-Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev* 2007;87: 905–31.

Hickey DK, Patel MV, Fahey JV, Wira CR. Innate and adaptive immunity at mucosal surfaces of the female reproductive tract: stratification and integration of immune protection against the transmission of sexually transmitted infections. *J ReprodImmunol*. 2011;88:185–94.

J

-Jamilloux Y, Lefeuvre L, Magnotti F, Martin A, Benezech S, Allatif O et al. Familial Mediterranean fever mutations are hypermorphic mutations that specifically decrease the activation threshold of the Pyrininflammasome. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:100–111.

K

-Kaitu'u TJ, Shen J, Zhang J, Morison NB, Salamonsen LA. Matrix metalloproteinases in endometrial breakdown and repair: functional significance in a mouse model. *BiolReprod*. 2005;73 (4):672–80.

-Konecna L, Yan MS, Miller LE, Scholmerich J, Falk W, Straub RH. Modulation of IL-6 production during the menstrual cycle in vivo and in vitro. *Brain BehavImmun* 2000;14:49–61.

-Lee S, Kim J, Jang B, Hur S, Jung U, Kil K, et al. Fluctuation of peripheral blood T, B, and NK cells during a menstrual cycle of normal healthy women. *J Immunol* 2010;185:756–62.

L

-Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Se rendre au site de l'inflammation : mise à jour de la cascade d'adhésion leucocytaire. *Nat. Rév. Immunol*. 2007 ; 7 : 678–89. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Liste des références bibliographiques

-Lockwood CJ. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. *Menopause*. 2011;18(4):408–11. Defrere S, Gonzalez-Ramos R, Lousse JC, Colette S, Donnez O, Donnez J, et al. Insights into iron and nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) involvement in chronic inflammatory processes in peritoneal endometriosis. *HistolHistopathol*. 2011;26(8):1083.

- Lopez-Karpovitchs X, Larrea F, Cardenas R, Valencia X, Piedras J, Diaz-Sanchez V, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets and serum immunoglobulins in Sheehan's syndrome and in normal women during the menstrual cycle. *Rev Invest Clin* 2000;45:247–53.

M

-Mary Territo ,2021, Polynucléose

-Mathur S, Mathur RS, Goust JM, Williamson HO, Fudenberg HH. Cyclic variations in white cell subpopulations in the human menstrual cycle: correlations with progesterone and estradiol. *ClinImmunolImmunopathol* 2000;13:246–53.

-McDonagh JE, Singh MM, Griffiths ID. Menstrual arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;52:65–6.

-Miyaura, Salamonsen LA, Zhang J, Brasted M. Leukocyte networks and human endometrial remodelling. *J ReprodImmunol* 2002;57:95–108.

-Mortola, Zhang J, Brasted M. Leukocyte networks and human endometrial remodelling. *J ReprodImmunol* 2002;57:9–109.

N

-NETosis : mécanismes moléculaires, rôle en physiologie et pathologie, NV Vorobjeva 1, BV Tchernyak 2,2020

-Nguyen H, Syed V. La progestérone inhibe la croissance et induit l'apoptose des cellules cancéreuses par modulation des espèces réactives de l'oxygène. *GynécolEndocrinol*. 2011 ; 27 : 830-6

Liste des références bibliographiques

-Northern AL, Rutter SM, Peterson CM. Cyclic changes in the concentrations of peripheral blood immune cells during the normal menstrual cycle. *Proc Soc Exp Biol Med* 2002;207:81–8.

Naglak EK, Morrison SG, Morrison RP. Neutrophils Are Central to Antibody-Mediated Protection against Genital Chlamydia. *Infect Immun*. 2017;85.

P

-Peeva E, Venkatesh J, Diamond B. Tamoxifen blocks estrogen-induced B cell maturation but not survival. *J Immunol* 2005;175:1415–23.

-PISSARD ROQUES, la diapedese pdf .2019 .

-Pelletier M, Maggi L, Micheletti A, Lazzeri E, Tamassia N, Costantini C, et al. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood*. 2010;115:335–43.

-Prieto GA, Rosenstein Y. Oestradiol potentiates the suppressive function of human CD4 CD25 regulatory T cells by promoting their proliferation. *Immunology* 2006;118:58–65.

-Prinyakupt J, Pluempitiwiriwawej C. Segmentation des globules blancs et comparaison de la morphologie cellulaire par les classificateurs linéaires et naïfs de Bayes. *Biomed Eng en ligne*. 30 juin 2015 ; 14h63 .[Article PMC gratuit] [PubMed

R

-Rajnee, Chawla VK, Choudhary R, Binawara BK, Choudhary S. 2010. Haematological and electrocardiographic variations during menstrual cycle. *Pak J Physiol* 6:18–21. [Patternmatch]

-RekhaJiwane, TanwirAlam , Arbind Kumar Choudhary, SadawarteSahebrao, VivekanandGajbhiye. Evaluation of immune status of young female during different phase of menstrual cycle . 2015

-Rosemary S, Devi MA, Soniya I. 2014. Menstrual cycle and its relation with leukocyte count. *J Dental Med Sci* 13:65–67.

-Rudge SR, Kowanko IC, Drury PL. Menstrual cyclicity of finger joint size and grip strength in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;42:425–30.

S

Liste des références bibliographiques

-Salamonsen LA, Lathbury LJ. Leucocytes endométriaux et menstruations . Mise à jour Hum Reprod. 2012

-SARAH LAHJOUJI .2020 MEMOIRE Pour l'obtention du diplôme de Spécialité Pharmaceutique Spécialité : Analyses Biologiques Médicales(Les urgences Transfusionnelles en période de paix et en situations d'exception) Dr.

-Scarpin KM, Graham JD, Mote PA, Clarke CL. Progesterone action in human tissues: regulation by progesterone receptor (PR) isoform expression, nuclear positioning and coregulator expression. NuclRecept Signal 2009;7:e009.

-Slayden OD, Brenner RM. A critical period of progesterone withdrawal precedes menstruation in macaques. ReprodBiolEndocrinol. 2006;4Suppl 1:S6.

-Soehnlein O, Zernecke A, Weber C. Neutrophils launch monocyte extravasation by release of granule proteins. ThrombHaemost. 2009;102(2):198–205.

Liste des références bibliographiques

- Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* 2004;112:38–43.
- Souza SS, Castro FA, Mendonca HC, Palma PV, Morais FR, Ferriani RA, et al. Influence of menstrual cycle on NK activity. *J Reprod Immunol* 2001;50:151–9.
- ST-ONGE M. (2005). *Le Neutrophile Humain. Mémoire de maîtrise. Université Laval, Québec.*
- Sugino N, Karube-Harada A, Kashida S, Takiguchi S, Kato H. Differential regulation of copper-zinc superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase by progesterone withdrawal in human endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod.* 2002;8 (1):68–74.
- Sugino N, Karube-Harada A, Taketani T, Sakata A, Nakamura Y. Withdrawal of ovarian steroids stimulates prostaglandin F2alpha production through nuclear factor-kappaB activation via oxygen radicals in human endometrial stromal cells: potential relevance to menstruation. *J Reprod Dev.* 2004;50(2):215–25.
- Sugino N, Shimamura K, Takiguchi S, Tamura H, Ono M, Nakata M, et al. Changes in activity of superoxide dismutase in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *Hum Reprod.* 2005;11(5):1073–8.
- Szekeres-Bartho J, Szekeres G, Debre P, Autran B, Chaouat G. Reactivity of lymphocytes to a progesterone receptor-specific monoclonal antibody. *Cell Immunol* 2000;125:273–83.
- Salamonsen LA, Woolley DE. Menstruation: induction by matrix metalloproteinases and inflammatory cells. *J Reprod Immunol.* 1999;44(1–2):1–27.
- Saverymuttu SH, Peters AM, Keshavarzian A, Reavy HJ, Lavender JP. La cinétique de la distribution de l'indium 111 après l'injection de granulocytes autologues marqués à l'indium 111 chez l'homme. *Br J Haematol* (1985) 61(4):675–85. doi : 10.1111/j.1365-2141.1985.tb02882.x [Résumé PubMed](#) | [Texte intégral de la référence croisée](#) | [Google Scholar](#)
- Sulke AN, Jones DB, Wood PJ. Variation in natural killer activity in peripheral blood during the menstrual cycle. *Br Med J (Clin Res Ed)* 2001;290:884–6.

Liste des références bibliographiques

-Sasaki S, Nagata K, Kobayashi Y. Regulation of the estrous cycle by neutrophil infiltration into the vagina. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;382:35–40.

-Smith JM, Wira CR, Fanger MW, Shen L. Human Fallopian Tube Neutrophils – A Distinct Phenotype from Blood Neutrophils. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2006;56:218–29.

Salinas-Muñoz L, Campos-Fernández R, Mercader E, Olivera-Valle I, Fernández-Pacheco C, Matilla L, et al. Estrogen Receptor-Alpha (ESR1) Governs the Lower Female Reproductive Tract Vulnerability to *Candida albicans*. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1.

Stevens JS, Criss AK. Pathogenesis of *Neisseria gonorrhoeae* in the female reproductive tract: neutrophilic host response, sustained infection, and clinical sequelae. *Curr Opin Hematol*. 2018;25:13–21.

T

- Tam A, Morrish D, Wadsworth S, Dorscheid D, Man SF, Sin DD. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. *BMC Womens Health* 2011;11:24.

Tanriverdi F, Silveira LF, MacColl GS, Bouloux PM. The hypothalamic–pituitary–gonadal axis: immune function and autoimmunity. *J Endocrinol* 2003;176: 293–304.

-Tanya N. Mayadas , Xavier Cullere ,et Clifford A. Lowell .1janvier,2015 Les fonctions multiples des neutrophiles.

-Tecchio, C., and Cassatella, M.A. (2016). Neutrophil-derived chemokines on the road to immunity. *Semin. Immunol.* 28, 119–128

V

-VijayashriBasavaraj HANCHINAL, AmbhujaSAMBRANI ,Vineet BALJOSHI . Astudy on influence of different phases of menstrual cycle on hematologiclparametres .2021

W

Liste des références bibliographiques

-Wengner AM, Pitchford SC, Furze RC, Rankin SM. L'action coordonnée des chimiokines G-CSF et ELR + CXCL dans la mobilisation des neutrophiles pendant l'inflammation aiguë. *Sang* (2008) 111(1):42–9. doi : 10.1182/blood-2007-07-099648

-Whitacre, Settas LD, Tsimirikas G, Vosvotekas G, Triantafyllidou E, Nicolaides PL. *J Clin Rheumatol* 2007;13:2019–2220.

-WITKO-SARSAT V., RIEU P., DESCAMPS-LATSCHA B., LESAVRE P and HALBWACHS-MECARELLI L. (2000).

Y

-Yang Y, Wang H, Kouadir M, Song H, Shi F. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors. *Cell Death Dis* 2019;2:128.

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

Z

-Zainab Sajid Mohammed on 26 March 2019. *Blood* pdf.Lab.

-Zhang JJ, Xu ZM, Zhang CM, Dai HY, Ji XQ, Wang XF, et al. Pyrrolidinedithiocarbamate inhibits nuclear factor-kappaB pathway activation, and regulates adhesion, migration, invasion and apoptosis of endometriotic stromal cells. *Mol Hum Reprod*. 2011;17(3):175–81.

ANNEXES

Questionnaire

Questionnaire

Madame, je réalise un mémoire de fin d'études sur l'évaluation du taux de polynucléaires éosinophiles au cours du cycle menstruel. Dans ce cadre, je vous remercie de bien vouloir consacrer quelques minutes pour répondre au questionnaire ci-dessous.

Vos réponses sont anonymes

Code :

Nom et prénom

Âge :

Taille :..... **Poids :** **IMC :**

Quel jours :

Mariée : oui Non

Enfants :

Avez-vous des maladies chroniques ? Oui Non

Si oui, lesquelles :

Prenez-vous des médicaments ? Oui Non

Si oui, citez

Quelle dose buvez-vous ?

Depuis quand

Avez-vous ressenti des effets secondaires ?

Oui Non

Si oui, lesquels :

Merci

Discussion