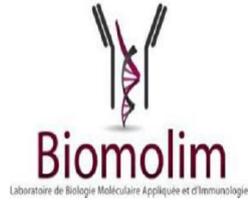




République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique



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

Département de Biologie

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie W04144100

MEMOIR

Présentée par

BEKKHALED MERWA SAFAA

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Thème

L'influx du glucose au sein du monocyte dans le contexte de trained immunity induite l'infection à SARS-CoV-2.

Soutenu le 24 juillet 2021, devant le jury composé de

Présidente	BRAHAMI Nabila	MCA	Université de Tlemcen
Encadrante	MILIANI Maroua	MCB	Université de Tlemcen
Co-encadrante	HADJ MERABT Djahida	MAB	Université de Tlemcen
Examinatrice	NOUARI Wafa	MCB	Université de Tlemcen

Année universitaire : 2020-2021

Résumé

Introduction : Les monocytes sont des cellules phagocytaires de la première barrière de défense contre les virus, tel que le SARS-CoV-2 qui est un nouveau virus à ARN très virulent. Les monocytes utilisent la glycolyse pour permettre leurs fonctions essentielles. Cette voie métabolique participe au développement de l'immunité entraînée.

Objectif : Evaluer le taux du glucose monocyttaire au cours de l'infection à SARS-CoV-2 dans le contexte de la mémoire immunitaire entraînée.

Matériels et méthodes : Isolation des monocytes à partir de cellules mononucléées du sang périphérique (PBMCs) des personnes volontaires sains. Ils ont été infectés une première fois par le SARS-CoV-2 atténué. Un deuxième contact avec le virus atténué a été effectué après 24h. Le taux du glucose a été évalué dans les surnageants monocytaires après chaque contact avec le virus atténué.

Conclusion : L'étude de l'influx du glucose monocyttaire au cours de l'infection à SARS-CoV-2 dans le contexte de la mémoire immunitaire entraînée pourrait aider à comprendre les modifications métaboliques de l'immunité entraînée et ouvrir une voie importante dans le domaine des vaccins.

Mots clés : SARS-CoV-2 , réponse immunitaire innée , monocyte , glucose.

Abstract

Introduction: Monocytes are phagocytic cells of the first defense barrier against viruses, such as SARS-CoV-2 which is a new highly virulent RNA virus. Monocytes use glycolysis to enable their essential functions. This metabolic pathway participates in the development of trained immunity.

Objective: To assess the level of monocytic glucose during SARS-CoV-2 infection in the context of trained immune memory.

Materials and methods.: Isolation of monocytes from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy volunteers. They were first infected with attenuated SARS-CoV-2. A second contact with the attenuated virus was made after 24 hours. The glucose level was evaluated in the monocytic supernatants after each contact with the attenuated virus.

Conclusion: Studying the influx of monocytic glucose during SARS-CoV-2 infection in the context of trained immune memory could help understand metabolic changes in trained immunity and open an important pathway in the field of vaccines.

Keywords: SARS-CoV-2, innate immune response, monocyte, glucose.

ملخص

المقدمة: الخلايا الوحيدة هي خلايا بلعمية من أول حاجز دفاعي ضد الفيروسات ، مثل سارس كوف وهو فيروس جديد وشديد الضراوة. تستخدم وحيدات لتحليل السكر لتمكين وظائفها الأساسية. يشارك هذا المسار الأيضي في تطوير المناعة المدربة.

الهدف: تقييم مستوى الجلوكوز أحادي الخلية أثناء عدوى بسارس كوف في سياق الذاكرة المناعية المدربة.

المواد و الطرق.: عزل وحيدات من خلايا الدم المحيطية وحيدة النواة لمتطوعين أصحاء. أصيبوا في البداية مع الموهنة. تم الاتصال الثاني بالفيروس الموهن بعد 24 ساعة. تم تقييم مستوى الجلوكوز في طاف أحادي الخلية بعد كل اتصال بالفيروس الموهن.

الخلاصة: دراسة تدفق الجلوكوز أحادي الخلية أثناء الإصابة بفيروس سارس في سياق الذاكرة المناعية المدربة يمكن أن يساعد في فهم التغيرات الأيضية في المناعة المدربة وفتح مسار مهم في مجال اللقاحات.

كلمات البحث: - فيروس كورونا-2 ، استجابة مناعية فطرية ، وحيدات ، جلوكوز.

Avant-propos

Ce travail a été réalisé au niveau du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie (BIOMOLIM), Université de Tlemcen, sous la direction du Professeur Mourad ARIBI.

Tout d'abord je remercie ALLAH de m'avoir donné la force et la patience pendant ces longues années dures d'études.

Je dédie ce travail à mes chers parents pour tous ce qu'ils font pour moi jusqu'à ce jour , merci pour votre aide , vos encouragements , amour , tendresse, que dieu vous garde .je remercie ma chère petite sœur Sihem , mon mari .

Un grand remerciement pour mon Professeur Mourad ARIBI directeur du Laboratoire de Recherche Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie pour son aide et ses conseils pendant toutes ces années.

Merci beaucoup à toute l'équipe du Laboratoire du Pr. Mourad ARIBI, notamment mon encadreur M^{me} MILIANI Maroua, M^{me} HADJ MERABT Djahida , M^{me} NOUARI Wafa et M^{me} MESSALI Rabia.

TABLE DES MATIÈRES

Résumés	iii
Abstract	iv
Résumé en Arabe	v
Avant-propos	vi
Table des matières	vii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations	x
Introduction	1
Chapitre 1. Revue de la littérature	2
1.1. Coronavirus	2
1.1.1. Historique	2
1.1.2. Famille	2
1.1.3. Structure et génome	2
1.1.3.1. Glycoprotéine S	3
1.1.3.2. Protéine M	3
1.1.3.3. Protéine E	3
1.1.3.4. Protéine N	3
1.1.4. Durée d'incubation	4
1.1.5. Transmission et propagation	5
1.1.6. Cycle virale	6
1.2. Monocyte	8
1.2.1. Historique	8
1.2.2. Définition	8
1.2.3. Développement des monocytes	8
1.2.4. Fonction	9
1.2.5. Sous-populations de monocytes	10
1.2.5.1. Monocytes classiques	11
1.2.5.2. Monocytes non classiques	11
1.2.5.3. Monocytes intermédiaires	12

1.2.6. Mémoire de l'immunité innée	12
1.2.7. L'influx de glucose au sein de monocyte	14
1.3. Relation entre coronavirus et monocyte	14
1.4. Problématique et objectifs	18
1.4.1. Problématique	18
1.4.2. Objectif	18
1.4.3. But	19
Chapitre 2. Matériels et méthodes	20
2.1. Déclaration éthique	20
2.2. Matériels	20
2.2.1. Isolation des PBMCs	20
2.2.2. Isolation des monocytes	21
2.2.3. Dosage de l'influx de glucose des monocytes	21
Chapitre 3. Résultats	24
Chapitre 4. Discussion	25
Chapitre 5. Conclusion	26
Chapitre 6. Bibliographie	27

LISTE DES FIGURES

Figure.1.1. Protéines structurelles de SARS-CoV-2	5
Figure.1.2. Multiples voies de transmission du COVID-19	7
Figure.1.3. Cycle de réplication du coronavirus	8
Figure.1.4. Formation des monocytes à travers des progéniteurs de la moelle osseuse	10
Figure.1.5. Sous-ensembles des monocytes	11
Figure.1.6. Réponse immunitaire antivirale	16
Figure.1.7. Participation des monocytes dans COVID-19	17
Figure.1.8. Monocytes infectés par le SARS-CoV-2	19

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A

ADCC : Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity

l'ACE2 : Angiotensin-Converting Enzyme 2

ARNm: Acide Ribonucléique Messenger

C

CMH : Complexe Majeur Histocompatibilité

cMoP : Common Monocyte Progenitor

COVID 19 : Coronavirus Disease 2019

D

DAMP : Damage Associated Molecular Pattern

H

HSC : Hematopoietic Stem Cells

I

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

L

LFA-1 : Lymphocyte Function-Associated Antigen

LPS : Lipopolysaccharide

O

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P

PAMP : Pathogen-Associated Molecular Pattern

PBMCs : Peripheral Blood Mononuclear Cell

PBS: Phosphate Buffered Saline

S

SARS-Cov-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

T

TLR :Toll-Like-Receptor

Introduction

Les monocytes sont des cellules mononucléaires issues des progéniteurs hématopoïétiques de la moelle osseuse (Shi & Pamer.,2011) . Ils participent à la première barrière de défense contre les éléments pathogènes tels que les virus (Wacleche et *al.*, 2018). Les monocytes jouent un rôle fondamental dans la phagocytose, la production des cytokines ; la production des ROS ; et du NO ,l'homéostasie tissulaire ,et la présentation des antigènes (Ginhoux&Jung.,2014).

Plusieurs études, montrent que les monocytes développent une mémoire nommée l'immunité entraînée qui aboutit à des changements épigénétiques et métaboliques (Riksen &Netea, 2021). Cette dernière persiste au minimum3 mois jusqu'à 1 an, alors que la défense contre les infections provoquées par les vaccins peuvent durer jusqu'à 5 ans (Netea et *al.*,2020).

Par ailleurs, le glucose est la principale source d'énergie pour les cellules immunitaires notamment les monocytes (Palmeretal.,2016). Il est transformé enATP par la glycolyse ou la phosphorylation oxydative (O'Neill etal., 2016).Cependant, il a été reporté que les voies métaboliques telle que la glycolyse peuvent réguler les modification epigénétique de l'immunité entraînée.

Le SARS-CoV 2 est un virus à ARN qui provoque une pandémie mondiale. Il infecte les monocytes par le biais d'un récepteur principal nomméACE2 afin d'introduire son ARN dans la cellule hôte(Lueta^{al.},2020) et de fabriquer des nouveaux virions. De plus, plusieurs études ont montré que les monocytes sont présents à tous les stades de l'infection par le SRAS-CoV-2.

Dans cette optique, ce mémoire de master a pour objectif d'évaluer L'influx du glucose au sein des monocytes au cours de l'infection à SARS-CoV2 dans le contexte de l'immunity entraînée.

Chapitre 1. Revue de littérature

1.1. Coronavirus (Covid-19)

1.1.1. Historique

Le COVID-19 est une maladie infectieuse causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV 2) (Lau et *al.*, 2020) . Il a été découvert à wuhan en chine du sud dans un marché alimentaire de gros (Li, Guan, et *al.*, 2020).

Il a touché des millions d'individus , et a provoqué plus d 150 000 décès dans le monde (Khan et *al.*, 2020) .Les zones les plus touchés sont, l'Europe, l'Asie, les États-Unis et l'Iran (Zhu et *al.*, 2020).

1.1.2. Famille

Le comité international de taxonomie des virus, le coronavirus à ARN est un membre de la famille des Coronaviridae et de la sous famille de Coronavirinae, appartient à l'ordre des Nidovirales. Cette sous famille se divise en 4 types. Les alphacoronavirus et les betacoronavirus, qui infectent les mammifères et entraînent chez l'homme des maladies respiratoires et chez l'animaux des gastro-entérites. Les gammacoronavirus et les deltacoronavirus infectent les oiseaux (Li, Fan, et *al.*, 2020).

Les coronavirus humains comme HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 et HKU1 =causent des pathologies bénignes de voies respiratoires chez les sujets immunocompétents (V'kovski et *al.*, 2021) par contre les SARS-CoV et MERS-CoV induisent des infections respiratoires très sévères (Cui et *al.*, 2019).

1.1.3. Structure et génome du SARS-CoV-

Le génome de coronavirus contient plusieurs nombres de cadres de lecture ouverts , le premier (ORF ;ORF1a et ORF1b) présente deux tiers de l'ARN virale, codent 2 deux polyprotéines, pp1a et pp1b et 16 protéines non structurales , le deuxième ORF codent des protéines structurales et accessoires (Jamai Amir et *al.*, 2020).

l'autre tiers du génome qui reste est essentiel pour les protéines de structure du virus qui sont 4 glycoprotéines membranaires : la protéine Spike (S) , la protéine de membrane (M) , la protéine d'enveloppe (E) et la protéine de capsid (N) (Fig1.1) (Dhama et *al.*, 2020).

1.1.3.1. La glycoprotéine S (Spike)

La glycoprotéine S est une protéine transmembranaire multifonctionnelle et immunodominantes de coronavirus de classe I. La taille de la glycoprotéine S est variable entre 1160 et 1400 acides aminés (Belouzard et *al.*, 2012). Elle se situe en trimère à la surface du virion, donnant au virion une forme de couronne (Dhama et *al.*, 2020).

Les domaines de protéine S ont des structures similaires, répartis en deux sous-unités S1 et S2 : la sous-unité S1 permet la liaison avec le récepteur de l'hôte. Elle est divisée elle-même en 2 sous- domaines N-terminal (NTD) et le domaine C-terminal (CTD). La sous-unité S2 responsable de la fusion (Li, 2016).

1.1.3.2. Protéine M

La protéine M est une protéine virale, se fixe à la nucléocapside et assure une organisation centrale de la structure de coronavirus. Elle est très diverse en ce qui concerne les acides aminés mais garde une similarité structurelle globale (Arndt et *al.*, 2010).

La protéine a 3 domaines transmembranaires , d'une extrémité amino courte a la sortie du virion et une extrémité carboxy longue à l'intérieur du virion (Wu et *al.*, 2020).

1.1.3.3. Protéine E

La protéine E est la plus mystérieuse des protéines structurales (Schoeman & Fielding, 2019), elle est petite de taille et a un rôle polyvalent dans la pathogénie , la formation et la diffusion du virus (Nieto-Torres et *al.*, 2014).

L'inactivation de la protéine E est associée à la virologie de coronavirus en raison des changements dans la morphologie (DeDiego et *al.*, 2007).

La protéine E est composée de 3 domaines : un domaine court amino-terminal hydrophile, un vaste domaine hydrophobe transmembranaire et un domaine C-terminal (Schoeman & Fielding, 2019) . La protéine E montre une structure en acides aminés sans substitution (Wu et *al.*, 2020).

1.1.3.4. Protéine N

La protéine N est une protéine multifonctionnelle, favorise les échanges avec la protéine M, augmente la transcription du virus ,et participe dans la formation des complexes avec le

Chapitre 1. Revue de la littérature

génomique virale (Sheikh et al., 2020). Elle contient 5 mutations d'acides aminés (Wu et al., 2020).

La protéine N comprend 3 domaines : le domaine N-terminal (NTD) ; le domaine C-terminal et le domaine de fixation avec l'ARN ou la zone de liaison LKR (McBride et al., 2014).

La zone LKR est riche en arginine et sérine et est responsable de la signalisation (Hurst et al., 2009).

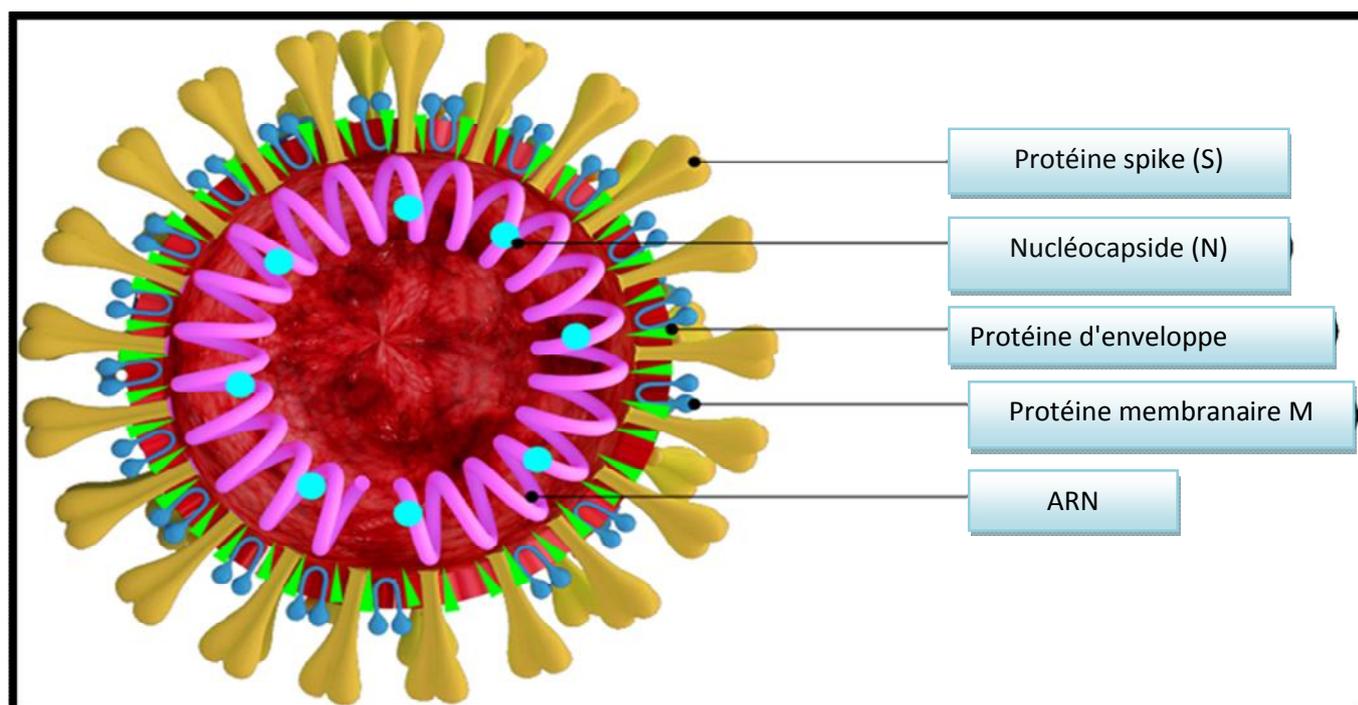


Figure. 1.1. Protéines structurales de SARS-CoV-2 d'après (dos Santos, 2021). Ce virus est composé de 4 protéines structurales essentielles : la protéine spike (S), la protéine l'enveloppe (E), la membrane (M) et la nucléocapside (N). Les protéines S, E, et M sont localisées dans la bicouche lipidique de l'enveloppe, alors que la protéine N est encapsulée dans le génome du SARS-CoV-2.

Le SARS-CoV2 partage plus de 50 pourcent de similarité génétique avec MERS-CoV (Rousseau et al., 2020).

1.1.4. Durée d'incubation

Une étude menée sur 1099 patients montre que le temps d'apparition des symptômes chez un patient suspect ou confirmé, est déclaré entre 2 à 14 jours après la première exposition au virus (Backer et al., 2020).

Chapitre 1. Revue de la littérature

C'est important de constater que durant la période d'incubation, les sujets asymptomatiques présentent une charge virale difficilement détectable (Canedo-Marroquín et *al.*, 2020).

1.1.5. Transmission et propagation du SARS-CoV-2

La pandémie de coronavirus déclarée par l'OMS en Mars appelée Coronavirus Disease 19. La contamination et la propagation accélérés entraîne plus de 39 000 000 nouveaux cas diagnostiqués dans le monde et environ 1 100 000 décès (Canedo-Marroquín et *al.*, 2020).

La transmission du virus d'une personne à une autre, se fait soit par gouttelettes respiratoires (Huang et *al.*, 2020; Lai et *al.*, 2020) qui infectent directement un individu par muqueuse, soit par une surface déjà infecté par muqueuse buccales, nasales, ou conjonctivales (Fig1.2) (van Doremalen et *al.*, 2020).

La transmission se fait aussi par des fomites ou autres voies de transmission telles que les selles et le sang des sujets contaminés (Wölfel et *al.*, 2020).

Le virus peut vivre plus d'une semaines sur les surfaces inertes (Xiong et *al.*, 2020).

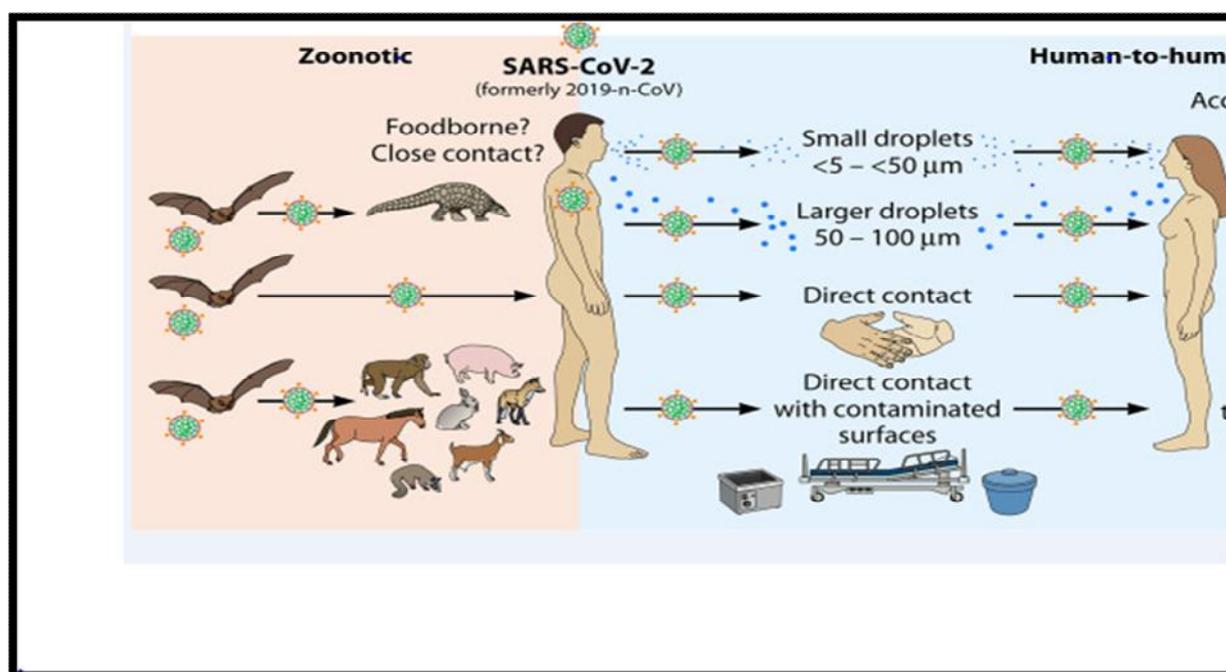


Figure 1.2. Multiples voies de transmission du COVID-19 (Dhama et *al.*, 2020). Les voies de transmission de ce fait soit par contact direct avec des mains infectées ou surfaces, soit par transmission sanguine.

1.1.6. Cycle virale de coronavirus

La réplication de Sars-CoV-2 au niveau de la cellule hôte se fait par quatre étapes essentielles : l'attachement, pénétration, décapsidation ensuite la synthèse des macromolécules (protéines et acides nucléiques) (Jamai Amir et *al.*, 2020).

La première étape de cycle virale est la liaison entre la protéine S (Spike) et l'ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme*) récepteur de la cellule hôte (Fig1.3) (Xia et *al.*, 2020).

La protéine S est clivée par les protéases membranaires TMPRSS2 de la cellule ce qui permet la fusion dans deux sites en tandem HR1 et HR2 (heptad repeat). Les protéines structurelles s'auto-assemblent en capsomères après en nucléocapside. Les bourgeons formés et les vésicules qui comprennent les virions fusionnent avec la membrane plasmique pour être libérés (Jamai Amir et *al.*, 2020).

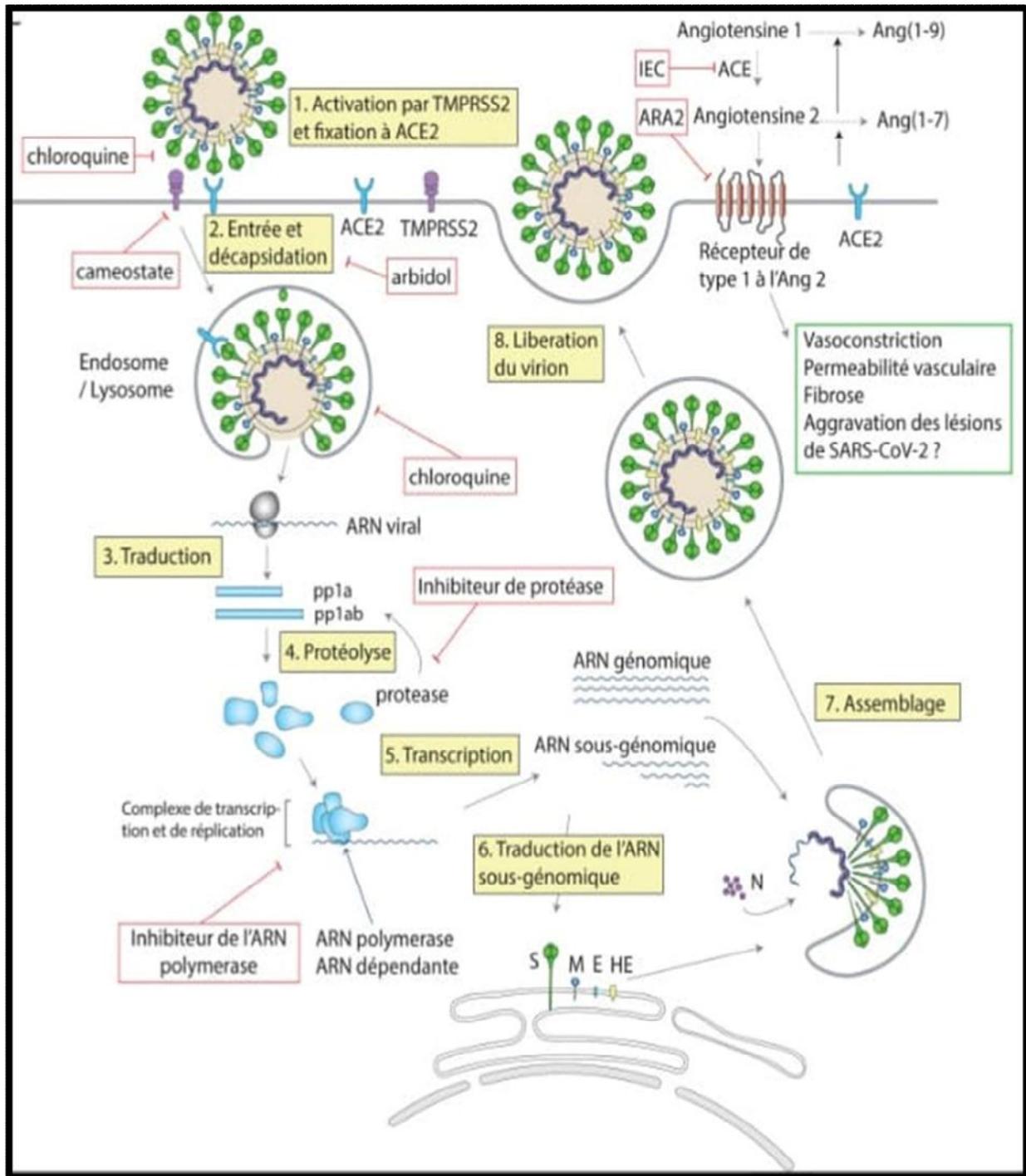


Figure.1.3. Cycle de réplication du coronavirus d'après (Bonny et al., 2020) .La fusion de la nucléocapside se fait dans le cytoplasme de la cellule et le gène de réplicase traduit par la machinerie cellulaire en 2 poly protéines (pp1a et pp1ab cela permet de produire d'un côté l'ARN viral et de l'autre coté la construction de petits brins d'ARN nommé ARN sous-génomique et par la suite la libération de nouveaux virions.

1.2. Monocyte

1.2.1. Historique

Les plus anciens témoignages de monocyte sont associés la découverte du microscope au cours de dix-neuvième siècle. En médecine Paul Ehrlich élaborait des colorations cytologiques basant sur l'utilisation d'aniline et des colorants neutres en liaison avec la morphologie nucléaire. Le mot monocyte a été ajouté a notre connaissance par Artur Pappenheim en 1910 (Guilliams et *al.*, 2018).

1.2.2. Définition

Les monocytes sont considérés comme des cellules immunitaires innées myéloïdes du système phagocytaire mononucléaires issus des progéniteurs hématopoïétiques de la moelle osseuse et du courte durée (Shi & Pamer, 2011).

Les monocytes participent à la première barrière de défense contre les éléments pathogènes telles que les virus, les bactéries et les parasites (Wacleche et *al.*, 2018). Ce sont des cellules sanguins grosses mesure environ 14-20 µm de diamètre-. Les monocytes sont des cellules présentatrices (Cardoso et *al.*, 2021).

On les trouvent dans la circulation sanguine durant quelque jours, ou ils migrent vers les tissus périphériques pour suivre la maturation et assurer plusieurs fonctions immunitaires (Ziegler-Heitbrock et *al.*, 2010). Ce sont des populations homogènes (Olingy et *al.*, 2019).

Les monocytes sont présents chez tout les vertébrés , ils représentent a peu près 4% a 10 % des leucocytes dans le sang humain (Ginhoux & Jung, 2014). Ils représentent une population hétérogène de cellules circulantes (Woollard & Geissmann, 2010).

Les monocytes humains expriment le récepteur du CMH MHCII (HLA-DR), l'intégrine αM (CD11b) et le CD86 (Ziegler-Heitbrock et *al.*, 2010).

1.2.3. Développement des monocytes

Les monocytes ont pour origine les HSC (hematopoietic stem cells) de la moelle osseuse passent par l'intermédiaire de diverses phases d'engagement et stades progéniteurs : le progéniteur myéloïde commun (CMP), progéniteur granulocyte/macrophage (GMP), et le progéniteur de macrophages/DC (MDP) (Akashi et *al.*, 2000) . Le progéniteur de monocyte commun (cMOP) est unipotent chez l'homme, présente le marqueur CD117 et dépourvu de CD135 (Fig1.4) (Alfano et *al.*, 2013).

Chapitre 1. Revue de la littérature

Le MDP donne naissance aux monocytes Ly6C^{hi} qui se différencient en monocytes Ly6C^{lo} (Terry & Miller, 2014).

Le développement des monocytes est régulé par un facteur de transcription (Zhu et al., 2016) de la famille PU.1 qui est nécessaire pour l'expression des facteurs comme l'IRF8 (hausses niveaux) et KLF4.2 (Scott et al. 1994).

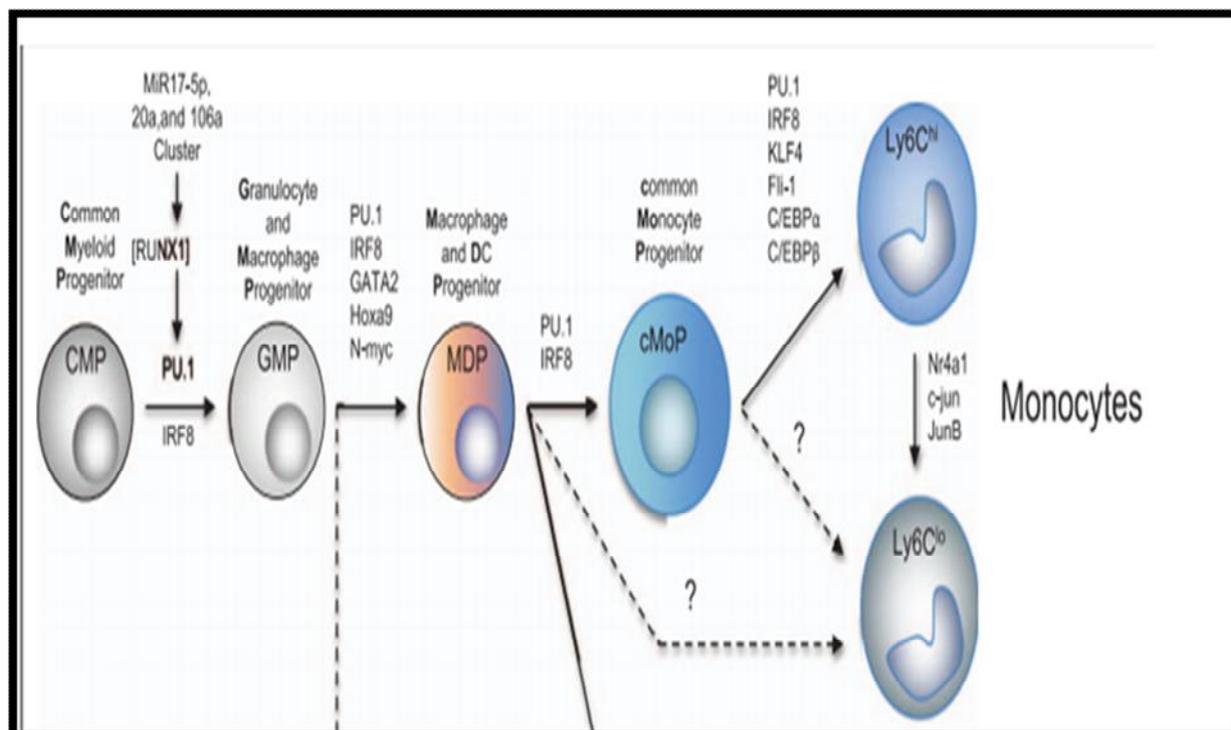


Figure.1.4. Formation des monocytes à travers des progéniteurs de la moelle osseuse d'après (Zhu et al., 2016). Fabrication de monocyte partir de cellules progénitrices de la moelle osseuse avec la participation des marqueurs de surface de progéniteurs essentiels à la transcription.

1.2.4 Fonction

Les monocytes jouent un rôle fondamental dans l'immunité antibactérienne et contre les infections par des réactions directes telles que la phagocytose, la production des cytokines, l'homéostasie tissulaire (Ginhoux & Jung, 2014) et la régulation des cellules des deux systèmes immunitaires innée et adaptatif (Geissmann et al., 2010).

Ils transforment en M Φ , DC, ostéoclastes, tout dépend le milieu inflammatoire (Anbazhagan et al., 2014).

Les monocytes interviennent dans la diminution de la fibrose hépatique , la régénération musculaire en sécrétant le TGF- β , ils détruisent les dépôts de collagène I et participent à la suppression des plaques β -amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer (Karlmark et *al.*, 2012).

1.2.5. Sous-ensembles de monocytes

Les monocytes humanisés se divisent en 3 sous-ensembles en fonction de l'expression différentielle de CD14\CD16 , on distingue les monocytes classique : CD14⁺⁺ \CD16⁻ Les monocytes intermédiaires : CD14⁺⁺\ CD16⁻ (CD14⁺CD16^{int/low}), et les monocytes non classiques : CD14⁺\ CD16⁺⁺ . Cette classification est approuvée par le comité de nomenclature de l'union internationale des sociétés d'immunologie (Fig 1.5) (Ginhoux & Jung, 2014; Qu et *al.*, 2014; Ziegler-Heitbrock et *al.*, 2010; Woollard & Geissmann, 2010; Lauvau et *al.*, 2014).

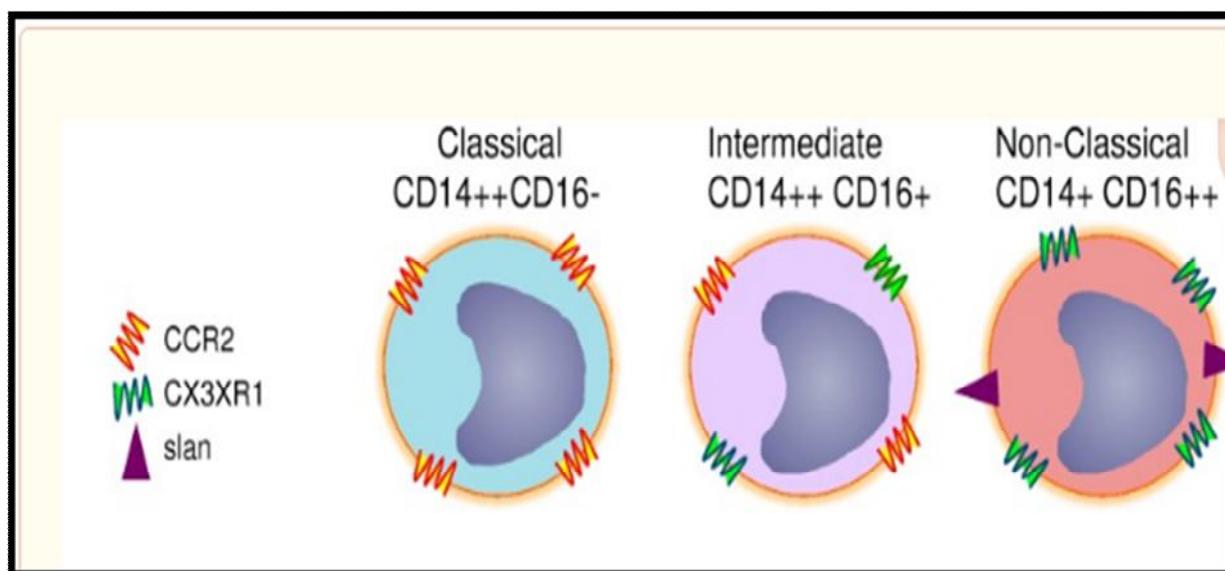


Figure.1.5.Sous-ensembles des monocytes d'après (Wacleche et *al.*, 2018). La classification des sous-types de monocytes fondée sur l'expression différentielle de CD14 et CD16 .

Le marqueur clé des monocytes est le CD14 constaté comme une glycoprotéine et antigène de différenciation myélomonocytaire Il joue un rôle de protéine accessoire pour le récepteur TLR. Le CD16 également appelé le récepteur Fc γ III, une protéine de la super famille des Ig (responsable de la ADCC (Cytotoxicité Dépendante Des anticorps) de cellule T (Wacleche

et *al.*, 2018). Le CD16+ est impliqué dans plusieurs maladies et pathologies (Ancuta et *al.*, 2003).

Les monocytes classiques quittent la moelle osseuse et pénètrent le sang pour donner naissance aux monocytes intermédiaires et par la suite se transforment en monocytes non classiques (Patel et *al.*, 2017).

1 2.5.1. Monocytes classiques

Les monocytes classiques expriment le CCR2, le CD62L, le CD11b et le TLR-4 , et des taux faibles de CX3CR1 (Qu et *al.*, 2014; Anbazhagan et *al.*, 2014) .Ils expriment également des récepteurs comme le récepteur de lipoprotéines densité(LDLR) , le récepteur scavenger de group B de type 1 et le récepteur de l'acide folique. Les monocytes classiques sont caractérisés par une faible densité de lipide, et par un taux élevés de superoxyde (Ancuta et *al.*, 2003).

Les monocytes classiques déplacent vers les sites d'infection pour se différencier en macrophages inflammatoires (Geissmann et *al.*, 2010).

Les monocytes libèrent des cytokines inflammatoires telles que L'IL1 , le TNF- α et L'IL-1 (Woollard & Geissmann, 2010) .

1.2.5.2. Monocytes non classiques

Les monocytes non classiques sont moins granulés expriment des taux importants de CX3CR1 et CXCR4 , des molécules d'activation HLA-DR et LFA-1 et des quantités indétectable de CCR2 et CD11b. Ils fabriquent des concentrations très élevées de TNF- α (Ziegler-Heitbrock et *al.*, 2010), les monocytes non classiques permettent la transcriptions du TNF- α , de l'IL-1 et de l'IL-6 (Ziegler-Heitbrock et *al.*, 2010) .

Ils ont la capacité d'activer l'endothélium vasculaire dans le cas d'homéostasie et d'inflammation , jouent un rôle important dans les maladies pathologiques pour éliminer les cellules endommagées et les déchets du système vasculaire (Thomas et *al.*, 2015).

Les monocytes non classiques génèrent des taux faibles de cytokines pro-inflammatoires contre les stimulations bactériennes comme le LPS tandis qu'ils secrètent des niveaux élevés de -cytokines anti-inflammatoires (Cros et *al.*, 2010).

Chapitre 1. Revue de la littérature

Ils réagissent de manière forte aux virus et acides nucléiques par une voie de TLR7/8-MEK en sécrétant les chimiokines CCL3, CCL5 et CXCL10, et également en recrutant les neutrophiles qui ont un rôle dans l'élimination des cellules endommagées (Cros et *al.*, 2010)(Carlin et *al.*, 2013).

Les monocytes non classiques avalent les cellules apoptotiques, et présentent l'antigène de la cellule avalée aux cellules T de la rate (Peng et *al.*, 2009).

1.2.5.3. Monocytes intermédiaires

Les monocytes intermédiaires possèdent le récepteur transmembranaire CD74, le récepteur scavenger CD163, le récepteur- $\alpha 2$ de la classe du facteur neurotrophique, et le récepteur de l'angiopoïétine Tie2 (Ziegler-Heitbrock et *al.*, 2010). Ils expriment le CD40, le CD80, le HLA-ABC, le HLA-DR, le CD32, le CCR5, le CD54, le CD163, le CLEC10a, le GFRa2 (Wong et *al.*, 2011).

Les monocytes intermédiaires fabriquent des taux très élevés de L'IL-10, L'IL-12, et de L'IFN- γ (Zawada et *al.*, 2011). Ils sécrètent le TNF- α , L'IL-1 β et L'IL-6 après activation par le LPS (Cros et *al.*, 2010). Ils expriment des quantités élevées de CMH de classe II. (Ziegler-Heitbrock et *al.*, 2010).

Ils phagocytent des particules de latex et fabriquent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Cros et *al.*, 2010).

1.2.6. Mémoire de l'immunité innée

L'immunité innée se déclenche de manière rapide et non spécifique. Elle résiste à la réinfection, (Netea et *al.*, 2016), et améliore les cellules immunitaires innées (Netea et *al.*, 2011).

L'immunité entraînée est organisée et orchestrée par la reprogrammation métabolique intracellulaire et épigénétique des cellules immunitaires innées (Netea et *al.* 2020) ce qui est défini généralement par des changements continus dans l'expression des gènes et la constitution cellulaire qui nécessitent pas des modifications génétique comme les mutations et la recombinaison VDJ (Netea et *al.*, 2016).

Chapitre 1. Revue de la littérature

La mémoire immunitaire innée définit le devenir fonctionnel des monocytes et des macrophages après une infection ou vaccination (Saeed et *al.*, 2014).

Il a été montré que le phénomène immunologique de l'immunité entraînée persiste au minimum 3 mois jusqu'à 1 an, alors que la défense hétérologue contre les infections provoquée par les vaccins peuvent durer jusqu'à 5 ans. L'immunité entraînée est habituellement réversible et d'une courte durée que la mémoire de l'immunité adaptative spécifique d'un antigène (Netea et *al.*, 2020).

Des expériences récentes *in vivo* et *in vitro* montrent que le mécanisme d'immunité entraînée est déclenchée à la fois par les PAMP et certain DAMP, Une seule dose de *Candida albicans* assure une protection contre une nouvelle réinfection par *Staphylococcus aureus* (Bekkering et *al.*, 2016).

Le β -glucane de *Candida albicans* entraîne un remodelage épigénétique et reprogrammation fonctionnelle par la voie dépendante de la *dectine-1/Raf1*. (Bekkering et *al.*, 2016) et une sécrétion plus forte de cytokines suite à une stimulation par le TLR1/2, TLR4 et le TLR7/8 (van Splunter et *al.*, 2018).

Des enquêtes épidémiologiques concernant les réponses vaccinales de l'immunité entraînée montrent que la vaccination protège non seulement contre la maladie cible mais également confère une défense croisée dirigée contre d'autres éléments pathogènes (Benn et *al.*, 2013) et le meilleur exemple est la vaccination au bacille de Calmette-Guérin (BCG) contre *Mycobacterium tuberculosis* qui s'est révélée efficace contre la mortalité en diminuant la septicémie néonatale, la fièvre et les infections respiratoires (Aaby et *al.*, 2011).

Les cellules immunitaires innées comme toutes cellules de l'organisme nécessitent de nombreuses voies métaboliques pour accomplir leurs fonctions et réagir contre les microenvironnements évolutifs, parmi ces voies importantes on distingue la glycolyse qui produisent de l'énergie sous forme d'ATP. Elles permettent la conversion du glucose en pyruvate dans le milieu cytosolique qui peut être soit transféré dans le cycle TCA (Tricarboxylic Acid Cycle), soit fermenté en lactate, et activent rapidement les enzymes glycolytiques dans des conditions qui nécessite la production en urgence de l'énergie comme l'inflammation (O'Neill et *al.*, 2016).

La glycolyse contrôlent même la biosynthèse, la prolifération, la signalisation intercellulaire, les fonctions cellulaires, et les programmes épigénétiques en produisant des métabolites intermédiaire (O'Neill et *al.*, 2016).

Chapitre 1. Revue de la littérature

Cette voie métabolique occupe également des fonctions essentiels au développement de l'immunité entraînée par le β -glucane dans les monocyte (Arts et *al.*, 2016) avec le passage de la phosphorylation oxydative à la glycolyse aérobie. (O'Neill et *al.*, 2016).

1. 2.7.L'influx de glucose au sein de monocyte

Le glucose est considéré comme une source d'énergie et carburant métabolique vital essentiel pour la croissance cellulaire, prolifération ,la différenciation, (Palmer, Cherry, et *al.* 2016) de toutes les cellules de l'organisme , et la survie des cellules (Shao & Tian, 2015). Le glucose est contrôlé par deux hormones principaux l'insuline et le glucagon (König et *al.* 2012).

Les monocytes circulants dans le sang pénètrent les sites d'inflammation comme première barrière de défense du système immunitaire et lancent des mécanismes effectrices pro-inflammatoires ; bien que l'activation de monocyte par le LPS bactérien effectue un changement du métabolisme dans le sens de la glycolyse aérobie (glycolytique) (Raulien et *al.*, 2017) qui se caractérise par l'augmentation de l' expression des transporteurs de glucose , cette augmentation de la glycolytique métabolique notée comme une forme de la mémoire de l'immunité entraînée des monocytes (Palmer, Anzinger, et *al.*, 2016).

Les concentrations du glucose dans l'inflammation sont considérablement diminuées car la consommation du glycose par les monocytes est très élevée (Raulien et *al.*, 2017). Le transporteur de glucose monocyttaire 1 (Glut1) mène a la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires in vitro (Gonnella et *al.*, 2013).

Les expérimentations réalisées montrent que le rapport glucose déplace le métabolisme des monocytes vers le processus de la phosphorylation oxydative. Cette situation métabolique fournisse assez d'énergie pour assurer les capacités fonctionnelles comme la production de cytokines , migration et la phagocytose (Raulien et *al.*, 2017).

1.3. SARS-CoV-2 et monocyte

Les monocytes sont des cellules essentiels du système immunitaires contre les agents envahissants tels que les virus (Fig1.5)(Karlmark et *al.*, 2012).

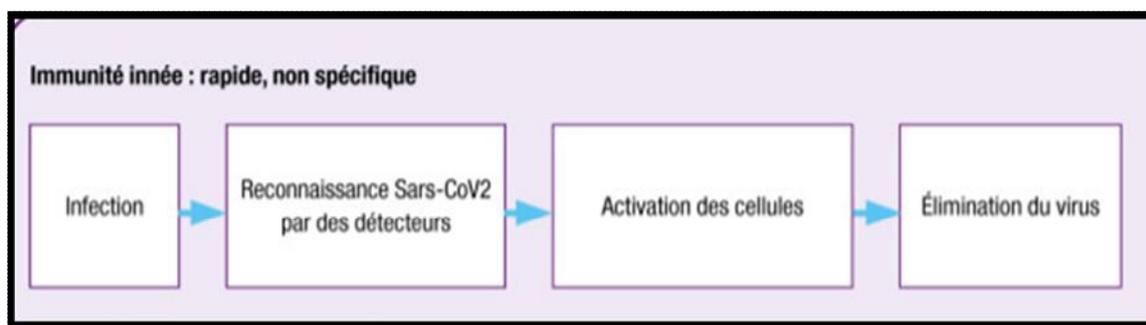


Figure.1.6. Réponse immunitaire antivirale d'après (Bertholom ,2021). La réponse antivirale entraîne la réponse immunitaire innée en premier temps pour activer les cellules et éliminer le virus.

Les cliniciens de COVID-19 montrent que le contrôle de la propagation de la maladie chez les sujets asymptomatiques ou qu'ils ont des symptômes légers attribués par la réponse des monocytes. La réponse adaptative ne serait pas déclencher contre le SARS-CoV-2 que avant deux à trois semaine (Boechat et *al.*, 2021).

L'infection par SARS-CoV-2 induite une activation cellulaire , et une sécrétion aberrante de chimiokines et médiateurs pro-inflammatoires (Gomez-Rial et *al.*, 2020).

On mesure le nombre des monocytes chez les sujets atteints de COVID-19 par cytométrie en flux , ce qui montre que le nombre des monocytes est le même, par contre leurs taille est plus grande que celles des monocytes normales (Paliogiannis et *al.*, 2020).

Les monocytes CD16 étaient notamment réduits, mais les monocytes CD16+ pro-inflammatoires par rapport aux témoins sains sont plus élevés (Qin et *al.*, 2021).

Le nombre des monocytes classiques diminue , par contre le nombre de monocytes intermédiaires et non classiques augmente chez les patients COVID-19 (Zhang et *al.*, 2021).

La diminution de l'expression de HLA-DR des monocytes chez les patients souffrant de COVID-19 provoque une réduction de potentiel de présentation des antigènes et l'expression de CD38 (Qin et *al.*, 2021).

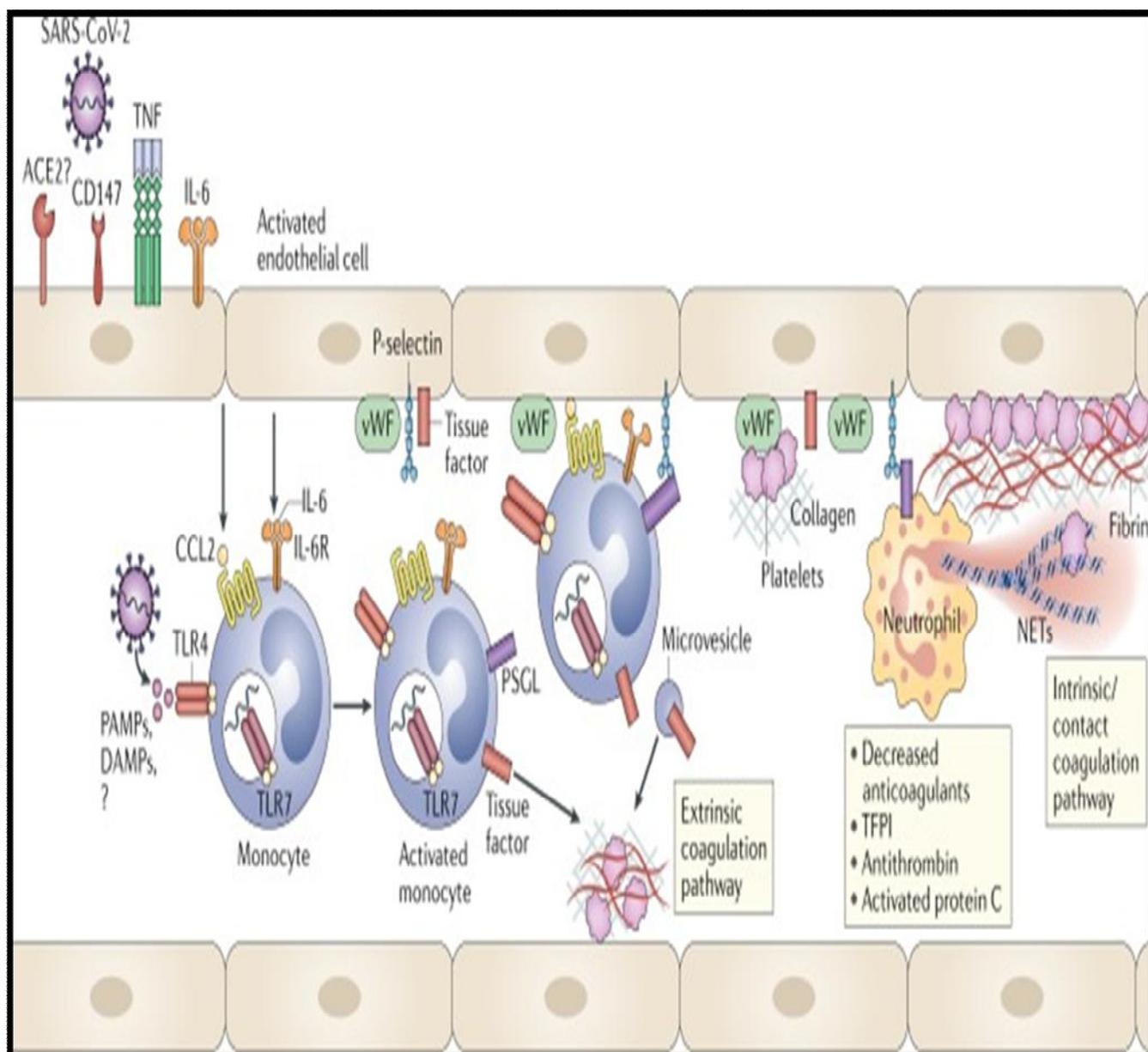


Figure 1.7. Participation des monocytes dans COVID-19 d'après (Merad & Martin 2020). Les PAMPs et les DAMPs et les cytokines activent les monocytes sanguins qui réagissent en déclenchant l'expression membranaire du tissu. Les cytokines et les substances virales activent les cellules endothéliales qui sécrètent les chimioattracteurs de monocytes et les molécules d'adhésion. Par la suite le facteur tissulaire exprimé par les monocytes active, les microvésicules et le recrutement de neutrophiles.

Chapitre 1. Revue de la littérature

Le SARS-CoV-2 infecte les monocytes 2 par des mécanismes dépendants et indépendants de l'ACE2. Le SARS-CoV-2 introduit son ARN dans les monocyte et contrôle de la machinerie cellulaire pour fabriquer de nouveaux virions (Fig1.7) (Jafarzadeh et al. 2020).

Il est capable aussi de supprimer effectivement la réponse antivirale de L'IFN. Au moment de l'infection virale, les monocytes migrent jusqu'à les tissus pour qu'ils deviennent des macrophages résidents ce qui favorise au virus de diffuser dans tous les tissus et les organes (Jafarzadeh et *al.*, 2020).

Le fluide broncho-alvéolaire (LBA) des sujets atteints de COVID-19 sévère est riche en deux chimiokines CCL2 et CCL7 qui sont responsable du recrutement de monocytes (Zhou et *al.*, 2020). L'IL-6 est le facteur essentiel pour l'activation et la différenciation des monocytes en réponse a une infection virale tels que le SARS-CoV-2 (Eskilsson et al. 2014).

La détection de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ et TNF dans les sérums des patients contaminés par le COVID-19 (Qin et *al.*, 2021).

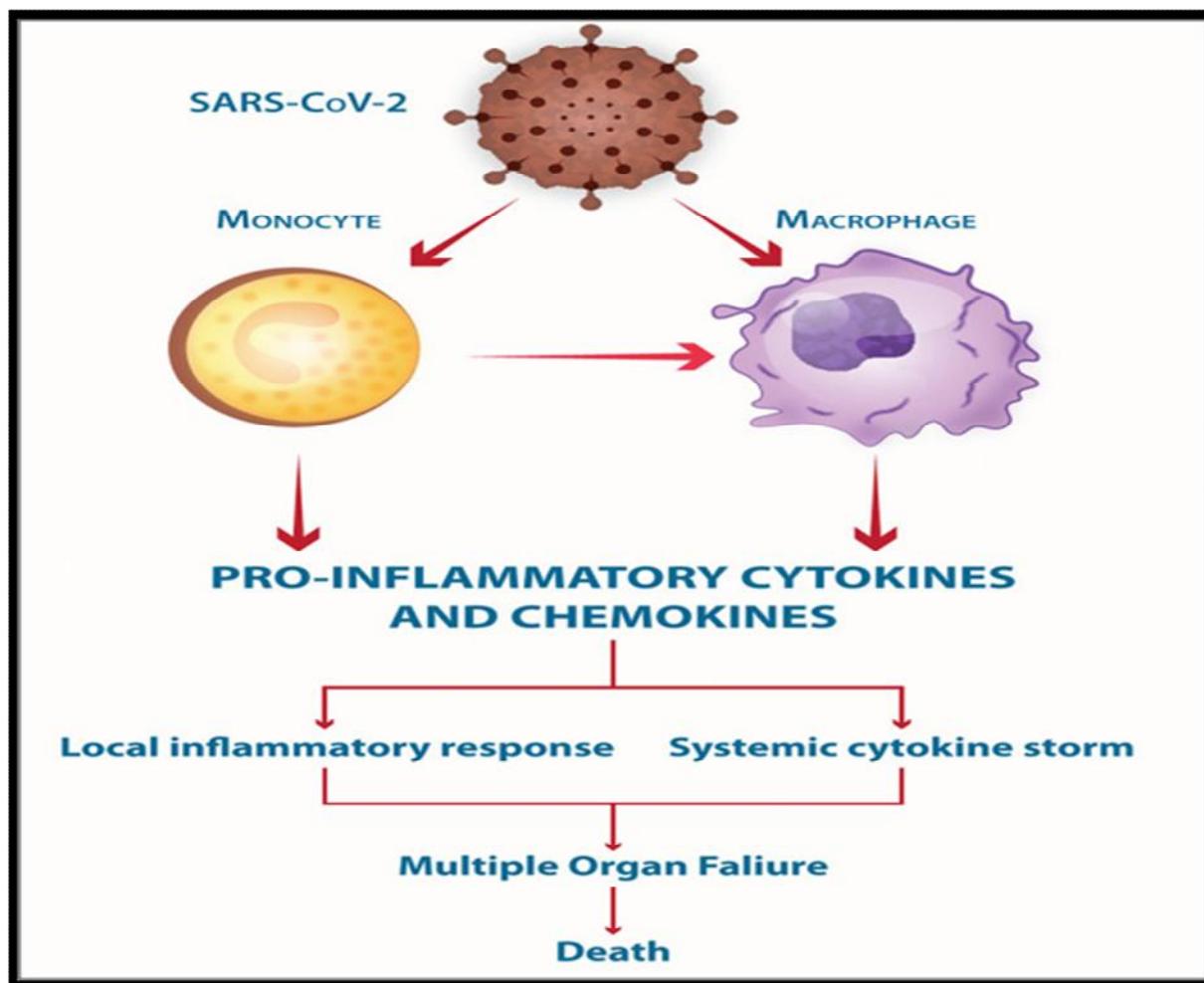


Figure 1.8. Monocyte infecté par le SARS-CoV-2 d'après (Jafarzadeh et al., 2020). Les monocytes affectés par le SARS-CoV-2 produisent une forte quantité de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires et provoquent une inflammation tissulaire et une réaction inflammatoire dangereuse systémique appelés tempête des cytokines.

1.4. Problématique et objectif

1.4.1. Problématique

Les monocytes sont des cellules mononucléaires myéloïdes phagocytaires jouent un rôle dans la défense contre les agents pathogènes, notamment les virus. Des études récentes montrent que les monocytes développent une mémoire après une infection ou une vaccination, régulée par des changements épigénétiques et métaboliques. Par ailleurs, les monocytes ont besoin de plusieurs voies métaboliques pour participer à la régulation de l'immunité entraînée. Parmi ces voies, on distingue la glycolyse qui transforme l'énergie sous forme

Chapitre 1. Revue de la littérature

d'ATP .Cependant, le SARS-CoV- est un virus à ARN très agressive, responsable d'une maladie nommé COVID-19.Il se fixe sur le récepteur ACE2 pour infecter les monocytes et introduire son ARN pour fabriquer des nouveaux virions.Cette infection provoque les monocytes à sécréter des cytokines inflammatoires.

1.4.2. Objectif

Evaluer l'influx du glucose au sein des monocytes au cours de l'infection à SARS-CoV2 dans le contexte de l'immunity entraînée.

1.4.3. But

Montrer que le SARS-CoV2 pourrait déclencher une mémoire immunitaire innée chez les monocytes .

Chapitre 2. Matériels et méthodes

2.1. Déclaration éthique

Cette expérience a été validée par la commission éthique local de l'Université de Tlemcen et Les donateurs sains volontaires ont fourni leur consentement éclairé.

2 2. Matériels

2.2.1. Isolation des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMCs)

Les PBMC ont été isolées à partir de sang total prélevé dans des tubes contenant de l'acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA) (BD, Belliver Industrial Estate, Royaume-Uni). Premièrement, le sang total a été dilué avec un volume égal de solution saline isotonique tamponnée au phosphate (PBS).

Les PBMC ont ensuite été isolées en utilisant un gradient de densité, après avoir soigneusement déposé du sang total dilué sur un volume égal d'Histopaque-1077(Sigma Aldrich Co., St. Louis, MO), et centrifugées à 400 g pendant 30 min à température ambiante. Les PBMCs ont ensuite été isolées en utilisant un gradient de densité. La banded'interface opaque qui contient les PBMCs a été délicatement récupérée et lavé trois fois par le PBS (Zeiss,Germany).Les culots cellulaires ont été mises en suspension dans 1 ml (0,5 ml/chaque culot cellulaire isolé) de Milieu de culture RPMI 1640 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), additionné de 2 mM de l-glutamine, 1 mM de pyruvate de sodium, 50 mg/mL de gentamicine et 10 % de sérum foetal de veau (FCS).

La viabilité cellulaire a été déterminée par le test d'exclusion au bleu trypan(TBET) (Richardson et Fedoroff 1997)en utilisant la microscopie photonique (Zeiss,Germany).

2.2.2 Isolations des monocytes

Les monocytes ont été isolés à partir des PBMCs par l'adhérence différentielle au plastique (Wahl et al., 2006) 10^6 cellules/mL de suspensions de PBMC sont ensemencées dans des plaques de culture cellulaire de 24 puits, puis cultivées en milieu RPMI-1640 (Sigma Chemical Co., St. Louis, USA), contenant 10 % de sérum bovin fœtal (SVF) et 40 µg/mL de gentamycine, dans 5% de CO₂ humidifié à 37°C pour permettre l'adhérence des MOs. Les cellules non adhérentes ont été retirées par deux lavages. La pureté des monocytes a été déterminée par coloration fluorescente avec l'anticorps PhycoErytherin(PE)-anti-CD14 humain (BD Biosciences, San Diego, CA, USA) en utilisant un Fluid Cell Imaging ion (Thermo Fisher Scientific, MA USA) [28,29] la pureté dépasse régulièrement les 90 % (Zhou et al., 2012; Pabst et al., 2008).

Les MOs adhérentes ont été infectées une première fois par le SARS-CoV-2 atténué. Un deuxième contact avec le virus atténué a été effectué après 24h. L'influx du glucose a été évalué dans les surnageants de la culture après chaque contact avec le virus atténué.

2.2.3. Dosage de l'influx du glucose des monocytes

La consommation du glucose extracellulaire a été dosé par spectrophotométrie sur les surnageants des à l'aide d'un kit de dosage commercial (CHRONOLAB Systems, Espagne). Pour déduire le taux de glucose extracellulaire consommé, nous avons dosé le taux du glucose dans le milieu de culture seul, et le milieu contenant des monocytes. L'absorbance a été mesuré à 505nm.

Chapitre 5. Conclusion

Chapitre 5. Conclusion

Les monocytes sont des cellules phagocytaires nécessaires pour la défense contre les infections virales. La mémoire entraînée des des cellules immunitaires innées, notamment les monocytes est orchestrée parla reprogrammation métabolique intracellulaire et épigénétique. Parmi ces voies métabolique nous avons étudié le métabolite, glucose qui est la source énergétique de la cellule.

L'étude de l'influx du glucose monocyttaire au cours de l'infection à SARS-CoV-2 pourrait aider à comprendre les modifications métaboliques impliqués dans la régulation de l'immunité entraînée et ouvrir une voie importante dans le domaine des vaccins en déterminant la durée d'immunité entraînée.

Chapitre 6. Bibliographie

A

Aaby P, Roth A, Ravn H, Napirna BM, Rodrigues A, Lisse IM, Stensballe L, Diness BR, Lausch KR, Lund N, Biering-Sørensen S, Whittle H & Benn CS (2011) Randomized Trial of BCG Vaccination at Birth to Low-Birth-Weight Children: Beneficial Nonspecific Effects in the Neonatal Period? *The Journal of Infectious Diseases* 204, 245–252.

Akashi K, Traver D, Miyamoto T & Weissman IL (2000) A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature* 404, 193–197.

AIBshabshe A, Al-Asmary M, Al-Harhi M, Al-Ahmari H, Al-Ahmari M, Rabea MM, Al-Shehri K, Al-Qahtani S, Al-Sahery S, Al-Amri A & Malik AR (2015) Usage of venous thromboembolism prophylaxis at a tertiary care hospital in Aseer region of Saudi Arabia. *SMJ* 36, 1367–1368.

Alfano M, Graziano F, Genovese L & Poli G (2013) Macrophage polarization at the crossroad between HIV-1 infection and cancer development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33, 1145–1152.

Anbazhagan K, Duroux-Richard I, Jorgensen C & Apparailly F (2014) Transcriptomic Network Support Distinct Roles of Classical and Non-Classical Monocytes in Human. *International Reviews of Immunology* 33, 470–489.

Ancuta P, Rao R, Moses A, Mehle A, Shaw SK, Luscinskas FW & Gabuzda D (2003) Fractalkine preferentially mediates arrest and migration of CD16+ monocytes. *J Exp Med* 197, 1701–1707.

Arndt AL, Larson BJ & Hogue BG (2010) A conserved domain in the coronavirus membrane protein tail is important for virus assembly. *J Virol* 84, 11418–11428.

Arts RJW, Novakovic B, ter Horst R, Carvalho A, Bekkering S, Lachmandas E, Rodrigues F, Silvestre R, Cheng S-C, Wang S-Y, Habibi E, Gonçalves LG, Mesquita I, Cunha C, van Laarhoven A, van de Veerdonk FL, Williams DL, van der Meer JWM, Logie C, O'Neill LA, Dinarello CA, Riksen NP, van Crevel R, Clish C, Notebaart RA, Joosten LAB, Stunnenberg HG, Xavier RJ & Netea MG (2016) Glutaminolysis and Fumarate Accumulation Integrate Immunometabolic and Epigenetic Programs in Trained Immunity. *Cell Metabolism* 24, 807–819.

B

Backer JA, Klinkenberg D & Wallinga J (2020) Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill* 25.

Bekkering S, Blok BA, Joosten LAB, Riksen NP, van Crevel R & Netea MG (2016) In Vitro Experimental Model of Trained Innate Immunity in Human Primary Monocytes. *Clin Vaccine Immunol* 23, 926–933.

Belouzard S, Millet JK, Licitra BN & Whittaker GR (2012) Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses* 4, 1011–1033.

Benn CS, Netea MG, Selin LK & Aaby P (2013) A small jab - a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol* 34, 431–439.

Chapitre 6. Bibliographie

Bertholom C (2021) Réponse immunitaire associée au Sars-CoV-2. *Option/Bio* 32, 15–17.

Boechat JL, Chora I, Morais A & Delgado L (2021) The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology - Current perspectives. *Pulmonology*.

Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L & Richier Q (2020) COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne* 41, 375–389.

C

Canedo-Marroquín G, Saavedra F, Andrade CA, Berrios RV, Rodríguez-Guilarte L, Opazo MC, Riedel CA & Kalergis AM (2020) SARS-CoV-2: Immune Response Elicited by Infection and Development of Vaccines and Treatments. *Front Immunol* 11, 569760.

Cardoso CC, Matiollo C, Pereira CHJ, Fonseca JS, Alves HEL, da Silva OM, de Souza Menegassi V, Dos Santos CR, de Moraes ACR, de Lucca Schiavon L & Santos-Silva MC (2021) Patterns of dendritic cell and monocyte subsets are associated with disease severity and mortality in liver cirrhosis patients. *Sci Rep* 11, 5923.

Carlin LM, Stamatiades EG, Auffray C, Hanna RN, Glover L, Vizcay-Barrena G, Hedrick CC, Cook HT, Diebold S & Geissmann F (2013) Nr4a1-dependent Ly6C(low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal. *Cell* 153, 362–375.

Cros J, Cagnard N, Woollard K, Patey N, Zhang S-Y, Senechal B, Puel A, Biswas SK, Moshous D, Picard C, Jais J-P, D'Cruz D, Casanova J-L, Trouillet C & Geissmann F (2010) Human CD14^{dim} monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors. *Immunity* 33, 375–386.

Cui J, Li F & Shi Z-L (2019) Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 17, 181–192.

D

DeDiego ML, Alvarez E, Almazán F, Rejas MT, Lamirande E, Roberts A, Shieh W-J, Zaki SR, Subbarao K & Enjuanes L (2007) A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *J Virol* 81, 1701–1713.

Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, Singh KP, Chaicumpa W, Bonilla-Aldana DK & Rodriguez-Morales AJ (2020) Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev* 33.

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E & Munster VJ (2020) Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 382, 1564–1567.

E

Eskilsson A, Mirrasekhian E, Dufour S, Schwaninger M, Engblom D & Blomqvist A (2014) Immune-induced fever is mediated by IL-6 receptors on brain endothelial cells coupled to STAT3-dependent induction of brain endothelial prostaglandin synthesis. *J Neurosci* 34, 15957–15961.

Chapitre 6. Bibliographie

G

- Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M & Ley K (2010) Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science* 327, 656–661.
- Ginhoux F & Jung S (2014) Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol* 14, 392–404.
- Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, Vallespi T, Brunning R, Mufti GJ, & International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome (2009) Morphological evaluation of monocytes and their precursors. *Haematologica* 94, 994–997.
- Gomez-Rial J, Rivero-Calle I, Salas A & Martinon-Torres F (2020) Role of Monocytes/Macrophages in Covid-19 Pathogenesis: Implications for Therapy. *IDR* Volume 13, 2485–2493.
- Gonnella R, Santarelli R, Farina A, Granato M, D’Orazi G, Faggioni A & Cirone M (2013) Kaposi sarcoma associated herpesvirus (KSHV) induces AKT hyperphosphorylation, bortezomib-resistance and GLUT-1 plasma membrane exposure in THP-1 monocytic cell line. *J Exp Clin Cancer Res* 32, 79.
- Guilliams M, Mildner A & Yona S (2018) Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes. *Immunity* 49, 595–613.

H

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J & Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506.
- Hurst KR, Koetzner CA & Masters PS (2009) Identification of in vivo-interacting domains of the murine coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol* 83, 7221–7234.

J

- Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, Jafarzadeh S & Nemati M (2020) Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sci* 257, 118102.
- Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G & Mahmoud M (2020) Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio* 31, 15–20.

K

- Karlmark KR, Tacke F & Dunay IR (2012) Monocytes in health and disease - Minireview. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2, 97–102.
- Khan S, Siddique R, Ali A, Bai Q, Li Z, Li H, Shereen MA, Xue M & Nabi G (2020) The spread of novel coronavirus has created an alarming situation worldwide. *Journal of Infection and Public Health* 13, 469–471.
- König M, Bulik S & Holzhütter H-G (2012) Quantifying the Contribution of the Liver to Glucose Homeostasis: A Detailed Kinetic Model of Human Hepatic Glucose Metabolism J. A. Papin, ed. *PLoS Comput Biol* 8, e1002577.

Chapitre 6. Bibliographie

L

- Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J & Hsueh P-R (2020) Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 55, 105924.
- Lau SKP, Luk HKH, Wong ACP, Li KSM, Zhu L, He Z, Fung J, Chan TTY, Fung KSC & Woo PCY (2020) Possible Bat Origin of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg. Infect. Dis.* 26, 1542–1547.
- Lauvau G, Chorro L, Spaulding E & Soudja SM (2014) Inflammatory monocyte effector mechanisms. *Cell Immunol* 291, 32–40.
- Li F (2016) Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol* 3, 237–261.
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q & Wu J (2020) Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 92, 424–432.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM & Feng Z (2020) Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 382, 1199–1207.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W & Tan W (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 395, 565–574.

M

- Martinez FO, Combes TW, Orsenigo F & Gordon S (2020) Monocyte activation in systemic Covid-19 infection: Assay and rationale. *EBioMedicine* 59, 102964.
- McBride R, van Zyl M & Fielding BC (2014) The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses* 6, 2991–3018.
- Merad M & Martin JC (2020) Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 20, 355–362.

N

- Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, Joosten LAB, van der Meer JWM, Mhlanga MM, Mulder WJM, Riksen NP, Schlitzer A, Schultze JL, Stabell Benn C, Sun JC, Xavier RJ & Latz E (2020) Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol* 20, 375–388.
- Netea MG, Joosten LAB, Latz E, Mills KHG, Natoli G, Stunnenberg HG, O'Neill LAJ & Xavier RJ (2016) Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science* 352, aaf1098.

Chapitre 6. Bibliographie

Netea MG, Quintin J & van der Meer JWM (2011) Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe* 9, 355–361.

Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, Castaño-Rodríguez C, Alcaraz A, Torres J, Aguilera VM & Enjuanes L (2014) Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog* 10, e1004077.

Nouari W, Ysmail-Dahlouk L & Aribi M (2016) Vitamin D3 enhances bactericidal activity of macrophage against *Pseudomonas aeruginosa*. *International Immunopharmacology* 30, 94–101.

O

Olingy CE, Dinh HQ & Hedrick CC (2019) Monocyte heterogeneity and functions in cancer. *J Leukoc Biol* 106, 309–322.

O'Neill LAJ, Kishton RJ & Rathmell J (2016) A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol* 16, 553–565.

P

Pabst MJ, Pabst KM, Handsman DB, Beranova-Giorgianni S & Giorgianni F (2008) Proteome of monocyte priming by lipopolysaccharide, including changes in interleukin-1beta and leukocyte elastase inhibitor. *Proteome Sci* 6, 13.

Paliogiannis P, Zinellu A, Scano V, Mulas G, De Riu G, Pascale RM, Arru LB, Carru C, Pirina P, Mangoni AA & Fois AG (2020) Laboratory test alterations in patients with COVID-19 and non COVID-19 interstitial pneumonia: a preliminary report. *J Infect Dev Ctries* 14, 685–690.

Palmer CS, Anzinger JJ, Butterfield TR, McCune JM & Crowe SM (2016) A Simple Flow Cytometric Method to Measure Glucose Uptake and Glucose Transporter Expression for Monocyte Subpopulations in Whole Blood. *J Vis Exp*.

Palmer CS, Cherry CL, Sada-Ovalle I, Singh A & Crowe SM (2016) Glucose Metabolism in T Cells and Monocytes: New Perspectives in HIV Pathogenesis. *EBioMedicine* 6, 31–41.

Patel AA, Zhang Y, Fullerton JN, Boelen L, Rongvaux A, Maini AA, Bigley V, Flavell RA, Gilroy DW, Asquith B, Macallan D & Yona S (2017) The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation. *J Exp Med* 214, 1913–1923.

Peng Y, Latchman Y & Elkon KB (2009) Ly6C(low) monocytes differentiate into dendritic cells and cross-tolerize T cells through PDL-1. *J Immunol* 182, 2777–2785.

Plaçaïs L & Richier Q (2020) [COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic]. *Rev Med Interne* 41, 308–318.

Q

Chapitre 6. Bibliographie

Qin S, Jiang Y, Wei X, Liu X, Guan J, Chen Y, Lu H, Qian J, Wang Z & Lin X (2021) Dynamic changes in monocytes subsets in COVID-19 patients. *Human Immunology* 82, 170–176.

Qu C, Brinck-Jensen N-S, Zang M & Chen K (2014) Monocyte-derived dendritic cells: targets as potent antigen-presenting cells for the design of vaccines against infectious diseases. *Int J Infect Dis* 19, 1–5.

R

Raulien N, Friedrich K, Strobel S, Rubner S, Baumann S, von Bergen M, Körner A, Krueger M, Rossol M & Wagner U (2017) Fatty Acid Oxidation Compensates for Lipopolysaccharide-Induced Warburg Effect in Glucose-Deprived Monocytes. *Front Immunol* 8, 609.

Rousseau A, Fenolland J-R & Labetoulle M (2020) [SARS-CoV-2, COVID-19 and the eye: An update on published data]. *J Fr Ophtalmol* 43, 642–652.

S

Saeed S, Quintin J, Kerstens HHD, Rao NA, Aghajani-refah A, Matarese F, Cheng S-C, Ratter J, Berentsen K, van der Ent MA, Sharifi N, Janssen-Megens EM, Ter Huurne M, Mandoli A, van Schaik T, Ng A, Burden F, Downes K, Frontini M, Kumar V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Ouwehand WH, van der Meer JWM, Joosten LAB, Wijmenga C, Martens JHA, Xavier RJ, Logie C, Netea MG & Stunnenberg HG (2014) Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity. *Science* 345, 1251086–1251086.

Schoeman D & Fielding BC (2019) Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology* 16, 69.

Scott EW, Simon MC, Anastasi J & Singh H (1994) Requirement of transcription factor PU.1 in the development of multiple hematopoietic lineages. *Science* 265, 1573–1577.

Shao D & Tian R (2015) Glucose Transporters in Cardiac Metabolism and Hypertrophy. *Compr Physiol* 6, 331–351.

Sheikh A, Al-Taher A, Al-Nazawi M, Al-Mubarak Al & Kandeel M (2020) Analysis of preferred codon usage in the coronavirus N genes and their implications for genome evolution and vaccine design. *J Virol Methods* 277, 113806.

Shi C & Pamer EG (2011) Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 11, 762–774.

T

Terry RL & Miller SD (2014) Molecular control of monocyte development. *Cell Immunol* 291, 16–21.

Thomas G, Tacke R, Hedrick CC & Hanna RN (2015) Nonclassical patrolling monocyte function in the vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35, 1306–1316.

V

V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H & Thiel V (2021) Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 19, 155–170.

Chapitre 6. Bibliographie

W

- Wacleche VS, Tremblay CL, Routy J-P & Ancuta P (2018) The Biology of Monocytes and Dendritic Cells: Contribution to HIV Pathogenesis. *Viruses* 10.
- Wahl LM, Wahl SM, Smythies LE & Smith PD (2006) Isolation of human monocyte populations. *Curr Protoc Immunol* Chapter 7, Unit 7.6A.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C & Wendtner C (2020) Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581, 465–469.
- Wong KL, Tai JJ-Y, Wong W-C, Han H, Sem X, Yeap W-H, Kourilsky P & Wong S-C (2011) Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. *Blood* 118, e16–e31.
- Woollard KJ & Geissmann F (2010) Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions. *Nat Rev Cardiol* 7, 77–86.
- Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J, Quan L, Xia Z, Tan W, Cheng G & Jiang T (2020) Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe* 27, 325–328.

X

- Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, Ying T, Liu S, Shi Z, Jiang S & Lu L (2020) Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol* 17, 765–767.
- Xiong C, Jiang L, Chen Y & Jiang Q (2020) *Evolution and variation of 2019-novel coronavirus*, Microbiology. Available at: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.01.30.926477> [Accessed May 18, 2021].

Z

- Zawada AM, Rogacev KS, Rotter B, Winter P, Marell R-R, Fliser D & Heine GH (2011) SuperSAGE evidence for CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset. *Blood* 118, e50–e61.
- Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, Qian H, Dai T, Zhang T, Lai Y, Wang J, Liu Z, Chen T, He A, O'Dwyer M & Hu J (2021) Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J Leukoc Biol* 109, 13–22.
- Zhou L, Somasundaram R, Nederhof RF, Dijkstra G, Faber KN, Peppelenbosch MP & Fuhler GM (2012) Impact of human granulocyte and monocyte isolation procedures on functional studies. *Clin Vaccine Immunol* 19, 1065–1074.
- Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, Guo L, Yang J, Wang C, Jiang S, Yang D, Zhang G, Li H, Chen F, Xu Y, Chen M, Gao Z, Yang J, Dong J, Liu B, Zhang X, Wang W, He K, Jin Q, Li M & Wang J (2020) Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection. *SSRN Journal*. Available at: <https://www.ssrn.com/abstract=3551623> [Accessed July 7, 2021].

Chapitre 6. Bibliographie

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF & Tan W (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382, 727–733.

Zhu YP, Thomas GD & Hedrick CC (2016) 2014 Jeffrey M. Hoeg Award Lecture: Transcriptional Control of Monocyte Development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 36, 1722–1733.

Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, Leenen PJM, Liu Y-J, MacPherson G, Randolph GJ, Scherberich J, Schmitz J, Shortman K, Sozzani S, Strobl H, Zembala M, Austyn JM & Lutz MB (2010) Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 116, e74–e80.