

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



Mémoire

Présentée par

Bensouna imane

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER en Immunologie

Thème

Trained immunity in the context of covid-19.

Tryptophane as a biomarker of monocyte activity during SARS-COV-2 infection.

Soutenu le, devant le jury composé de :

Dr . Maroua MILIANI	MCB	Université de Tlemcen
Présidente		

Dr. Nabila BRAHAMI	MCA	Université de Tlemcen
Encadrante		

Dr. Farah DJELTI	MCB	Université de Tlemcen
Examinatrice		

Résumé

Introduction : les monocytes sont des cellules de l'immunité innée présentent une capacité d'une mémoire immunitaire jouer un rôle essentiel en tant que cellules de la première ligne de défense contre les agents pathogène y compris le SARS-COV-2 qui cause la maladie Covid-19 qui menace la population humains dans le monde entier . le tryptophane comme un biomarqueur de l'activité de monocyte au cours d'infection au SARS-COV-2 .

Objectif : étudier la mémoire immunitaire innée des monocytes en employant le tryptophane comme biomarqueur au cours de première et de deuxième infection par SARS-COV-2 .

But : montrer l'effet de tryptophane sur l'activité des monocytes chez les personnes sains et les personnes atteints une SARS-COV-2 atténuer .

Matériels et méthode : nous avons mené une étude comparative entre deux groupes des personnes . Un groupe sains et un groupe déjà infecté par le SARS-COV-2 (virus atténuer) l'activité des monocytes à été évaluer sur les surnageants de culture de PBMCs .

Résultats : puisque nos travaux seront présentés dans un article scientifique, nous devons réserver les résultats .

Conclusion : Dans cet travail nous étudions le Covid-19 qui est un maladie mortelle et l'immunité entraînée des monocytes en utilisant le tryptophane comme un biomarqueur au cours de l'infection par SARS-COV-2 .

Mots clés : Covid-19 , SARS-COV-2 , monocyte , tryptophane

Abstract

Introduction : Monocytes are cells of innate immunity exhibiting an immune memory capacity play an essential role as cells of the first line of defense against pathogens including SARS-COV-2 which causes the Covid-19 disease that threatens the human population worldwide. Tryptophan as a biomarker of monocyte activity during SARS-COV-2 infection.

Objectives : study the innate immune memory of monocytes by using tryptophan as a biomarker during first and second infection with SARS-COV-2.

Aim : to show the effect of tryptophan on the activity of monocytes in healthy people and people with SARS-COV-2 attenuate.

Materials and methods : we conducted a comparative study between two groups of people. A healthy group and a group infected with SARS-COV-2 (attenuate virus) the activity of monocytes was evaluated on PBMCs culture supernatants

Results: since our work will be presented in a scientific article, we must reserve the results .

conclusion: In this work we study Covid-19 which is a deadly disease and the trained immunity of monocytes using tryptophan as a biomarker during infection with SARS-COV-2.

key words : Covid-19, SARS-COV-2, monocyte, tryptophan.

ملخص

مقدمة: الخلايا الأحادية هي خلايا مناعة فطرية تظهر قدرة الذاكرة المناعية على لعب دور أساسي كخلايا في خط الدفاع الأول الذي ضد مسببات الأمراض بما في ذلك COV-2 الذي يسبب مرض كوفيد-19 الذي يهدد السكان البشريين في جميع أنحاء العالم الترتوفان كعلامة بيولوجية لنشاط وحيد الخلية خلال عدوى COV-2-سارس السارس.

الهدف: دراسة الذاكرة المناعية الفطرية للخلايا الأحادية باستخدام الترتوفان كعلامة بيولوجية خلال العدوى الأولى والثانية مع COV-2-السارس.

الغرض: لإظهار تأثير الترتوفان على نشاط الخلايا الأحادية في الأشخاص الأصحاء والأشخاص الذين يعانون من التوهين COV-2-سارس.

المواد والأسلوب: أجرينا دراسة مقارنة بين مجموعتين من الناس. تم تقييم مجموعة صحية ومجموعة مصابة بالسارس - COV-2 (فيروس التوهين) نشاط الخلايا الأحادية على المضادات الثقافية PBMC

النتائج: بما أن عملنا سيعرض في مقال علمي، يجب أن نحتفظ بالنتائج.

العلامات: COV – 2 - سارس كوفيد - 19 , الترتوفان , monocyte

Avant – propos

Je commence en premier lieu remercier mes très chères sœurs Hanane , Soumia et Ferièle , mon père et surtout ma chère mère la personne qui j'aime le plus au monde qui me soutenu et encourage de puis le début de ce travail.

Je teins de remercier les membres du jury pour leur ferveur et dévotion

Je teins aussi à exprimer ma sincère gratitude à mon professeur Mourad ARIBI et à ma encadrante Dr . Brahami Nabila

Je remercier aussi tous les membres qui travaillent dans le laboratoire de Biologie Moléculaire Appliqué et Immunologie (BIOMOLIM) en particulier les doctorantes Wafaa nouari et Maroua miliani sans oublie Messali rabia .

Résumé	iii
Abstract	iv
Résumé en arabe	v
Avant-propos	vi
Table des matières	vii
Listes des figures	X
Listes des tableaux	Xi
Listes des abréviations	Xii
Introduction	1
Chapitre 1 : Revue de la littérature	3
1.1 Monocytes	3
1.1.1 Définition	3
1.1.2 Morphologie	3
1.1.3 Monocytopoièse	3
1.1.4 Rôle de monocyte	4
1.1.5 Phagocytose	4
1.1.6 Différenciation	5
1.1.7 Population du monocytes	6
1.1.8 Sécrétion des cytokines	9
1.1.9 Antigènes de surface	9
1.2 Covid-19	9
1.2.1 Historique	9
1.2.2 Epidémiologie	10
1.2.3 Définition de coronavirus	10
1.2.4 Structure de coronavirus 2	11
1.2.5 Génome de SARS-COV-2	13
1.2.6 Cycle de réplication virale	14
1.2.7 Mode de transmission	16
1.2.8 Symptômes	17
1.3 Mémoire de l'immunité innée	17
1.3.1 Monocyte et le SARS-COV-2	17
1.3.2 Immunité entraînée	19
1.3.3 Tryptophane	20
1.4 Problématique et objectifs	21
1.4.1 Problématique	21

1.4.2 Objectifs	21
1.4.3 But	21
Chapitre 2 : Matériels et méthodes	22
1. Conception de l'étude	22
2. Isolation des cellules mononucléaires du sang périphérique PBMC	22
3. Mise en culture des PBMCs	22
4. Isolement des MOs	22
5. Lyse des monocytes	23
6. Chromatographie sur couche mince	23
6.1 Préparation de la cuve chromatographie	23
6.2 Préparation des plaques CCM	23
6.3 Manipulation des échantillons	23
Chapitre 3 : Résultat	24
Chapitre 4 : Discussion	25
Chapitre 5 : Conclusion et perspective	26
Chapitre 6 : Bibliographie	27

Liste des figures

Figure 1.1	l'origine de monocyte	4
Figure 1.2	la phagocytose de monocyte	5
Figure 1.3	la différenciation de monocyte	6
Figure 1.4	les populations de monocytes	8
Figure 1.5	caractéristiques structurales de glycoprotéine S	12
Figure 1.6	la structure de SARS-COV-2	13
Figure 1.7	le génome de SARS-COV-2	14
Figure 1.8	le cycle de réplication de SARS-COV-2	15
Figure 1.9	la transmission de covid-19	16
Figure 1.10	Le cascade de signalisation pendant l'infection au SARS-COV-2	19
Figure 1.11	voies métaboliques de Tryptophane	21

Liste des tableaux

Tableau 1.1 les caractéristiques et les fonctions des sous-ensembles de monocyte	8
Tableau 1.2 la propagation mondiale de la Covid-19	10

Liste des abréviations

CD	:	Cluster of différenciation
CCL	:	Chemokine ligand
CCR	:	Chemokine receptor
CFU-GM	:	Colony –forming-unit-granulocytes – macrophages
FSC	:	Facteur de stimulation des colonies
CSH	:	Cellule souche hématopoiétique
CFU-M	:	Colony- forming- unit – granuleuse
ROS	:	Espèce réactive de l’oxygène
NO	:	Oxyde nitrique
DC	:	Cellule dendritique
IL	:	Interleukine
LPS	:	Lipopolysaccharide
MI	:	Macrophage I
TNF	:	Tumeur necrosis factor
TLR	:	Tool like receptor
HCOV	:	Coronavirus humain
SRAS	:	Syndrome respiratoire aigue sévère
MERS	:	Syndrome respiratoire de moyen orient
S	:	Protéine spike
ORF	:	Open reading frame
RTC	:	Replicase-transcriptase viral
ACE2	:	Enzyme de conversion de l’angiotensine 2
BCG	:	Bilié de calmette et guérin
PBMC	:	Peripheral blood mononuclear cells

Introduction

Le monocyte est une cellule de l'immunité innée provient de la moelle osseuse à partir des cellules souches hématopoïétiques , circule dans le sang périphérique par la suite migre vers les tissus pour se différencier en macrophage tissulaire et en cellule dendritique (Hussen et al. 2013)

Il joue des rôles importants dans l'immunité y compris la défense immunitaire contre les agents pathogènes et les cellules mortes par la phagocytose , la réponse inflammatoire , l'homéostasie , la réparation et le remodelage des tissus (Boyette et al. 2017) et la présentation antigénique (Girndt et al. 2020) . il est divisé en trois sous-populations majeures notamment classique , non classique et intermédiaire selon leur expression des récepteurs de surface CD14 et CD16 chaque une a sa capacité et des marqueurs spécifiques .(Merah-Mourah et al. 2020)

Depuis décembre 2019 , une nouvelle pandémie de maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) causée par le syndrome respiratoire aigue sévère 2 (SARS-COV-2) de type pneumonie menace la population humaine dans le monde entier , apparu dans la ville Wuhan la province Hubei en Chine . (Rabaan et al. 2020)

Cette souche mortelle transmise par les animaux sauvages tels que les chauves-souris , les serpents et les pangolins . (Yang et al. 2020) Le SARS-COV-2 est un virus de type bêta-coronavirus (Chen et al. 2020) à ARN à brin positif d'environ 30 Kb associée à une protéine nucléopside (N) et entourés par trois protéines membranaires structurelles y compris spike (S) , membrane (M) et enveloppe (E) (Wang et al. 2020)

Les monocytes contrôlent les agents pathogènes notamment le SARS-COV-2 .après la contamination , certains de leurs action sont troublées et par la suite provoque une augmentation de la pathogénicité du Covid-19 , quelques travaux montrent que le taux de monocyte diminue chez les patient infectés par le Covid-19 (Meidaninikjeh et al. 2021) et causerait une tempête des cytokines.(Schultze & Aschenbrenner 2021)

Introduction

Le tryptophane est un acide aminé introduit dans la synthèse des protéines (Gao et al. 2020) non synthétisé au niveau du corps humain donc doit être complété avec des nutriments (Zulpaite et al. 2021) sa concentration normale dans le sang environ $73 \pm 14,9$ $\mu\text{mol/l}$, se trouve soit en forme libre soit associé à l'albumine . Le métabolisme de tryptophane comporte trois voies y compris la kynurénine , sérotonine et la biosynthèse des protéines . (Gostner et al. 2016)

L'objectif de ce travail est d'étudier la mémoire immunitaire innée des monocytes en employant le tryptophane comme un biomarqueur au cours de première et de deuxième l'infection par SARS-COV-2 pour cela un essai ex-vivo est réalisé à des conditions différents au niveau de laboratoire de Biologie moléculaire appliquée et immunologie de l'université de Tlemcen , sous la direction du professeur MOURAD ARIBI .

Chapitre 1 : Revue de la littérature

1.1. Monocytes

1.1.1 Définition

Dans les années 2000, les monocytes sanguins définis comme une sous-ensemble hétérogène de globule blanc (Duroux-Richard et al. 2019) , chez l'homme représentent environ 5 à 10% des leucocytes périphériques (Trottein et al. 2009).

le monocyte est une cellule de système immunitaire innée contribue à la première ligne de défense contre les agents pathogènes , provient de la moelle osseuse , circule dans le sang périphérique puis il migre vers les tissus pour différencie en macrophage tissulaire et en cellule dendritique (Hussen et al. 2013).

1.1.2 Morphologie

Les monocytes participent au système phagocytaire mononucléaire(Yoon et al. 2014). Chez l'adultes , la taille du monocyte est environ 5.3% et le diamètre est 12 à 20 μm (Prinyakupt & Pluempitiwiriyawej 2015).

Le noyau de monocyte est volumineux , bilobé , sous forme U ou rein (dans les frottis sanguins) avec une chromatine organisée en agrégats en grappes reliés entre eux par un matériaux eucromatico (canaux et l'espaces) qui sont grands dans le noyau pour facilités la distortion de la chromatine dans la migration (Skinner & Johnson 2017)

1.1.3 Monocytopoièse

Les monocytes proviennent de la moelle osseuse à partir de cellules souches hématopoïétiques multipotentes qui se développent en progéniteurs myéloïdes CD34+ communs , progéniteurs granulo-monocytaires et progéniteurs monocytaires puis circulent sou l'action de chimiokine CCL2 via leur récepteur CCR2 (Wong et al. 2019).

La différenciation de monocyte ou de granulocyte se fait à partir de formation de granulocyte –macrophage (CFU-GM) par les progéniteurs bipotentielle(Santangelo et al. 2001) en fonction des concentrations locales de facteur de stimulation des colonies (FSC) spécifiques Selon la figure 1.1 (Weston et al. 2018).

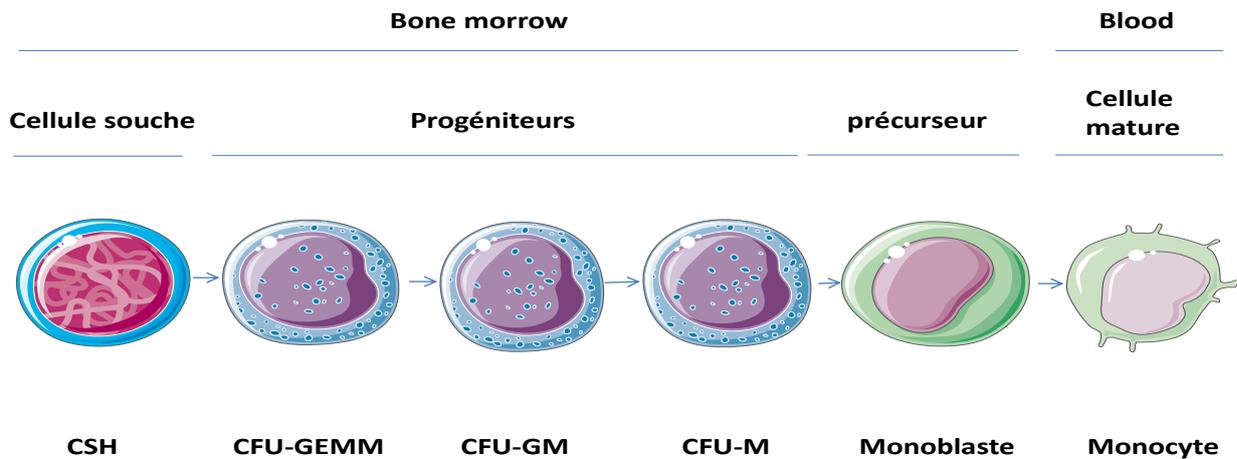


Figure 1.1 : l'origine de monocyte d'après (Mosser & Edwards 2008)

CSH : cellule souche hématopoïétique , **CFU-GEMM** : colony-forming-unit-granulocyte, erythroid , macrophage, megakaryocyte , **CFU-GM** : colony-forming-unit-granulocytes, macrophages , **CFU-M** : colony-forming-unit-granuleuse .

1.1.4 Role des monocytes

Les monocytes jouent des fonctions immunologiques multiples , y compris la défense immunitaire contre les agents pathogènes et les cellules mortes par la phagocytose , la réponse inflammatoire , l'homéostasie , la réparation et remodelage des tissus et considérés comme des précurseurs systémiques pour les macrophages tissulaires et les cellules dendritiques inflammatoires (Boyette et al. 2017). En outre les monocytes du sang périphérique peuvent agir comme des cellules présentatrices d'antigène (Girndt et al. 2020).

Production des cytokines inflammatoires , d'espèces réactives de l'oxygènes (ROS) , l'oxyde nitrique (NO) (Wacleche et al. 2018) et les chimiokines (Boussommier-Calleja et al. 2019).

1.1.5 phagocytose

La phagocytose est une forme particulière d'endocytose et composant important dans l'immunité innée (Jaumouillé & Waterman 2020), définie comme un processus cellulaire spécialisé permettant d'ingestion et la clairance des agents pathogènes (bactéries, cellules mortes, débris tissulaires et les corps apoptotiques) de plus de 0.5 μm de diamètre (Richards & Endres 2014), pour le but de neutralisation des micro-organismes, l'homéostasie tissulaire, renouvellement de globule rouge et la surveillance des tumeurs (Haney et al. 2018).

Les différentes phases impliquées dans la phagocytose y compris : La détection et l'adhérence de la particule à ingérer, l'internalisation, formation de phagosome, la digestion représentée par la fusion du phagosome et des lysosomes pour former le phagolysosome pour la digestion du pathogène et le rejet ou expulsion (déchets de digestion rejetés à l'extérieure du phagocyte). Selon la figure 1.2 (Uribe-Querol & Rosales 2020).

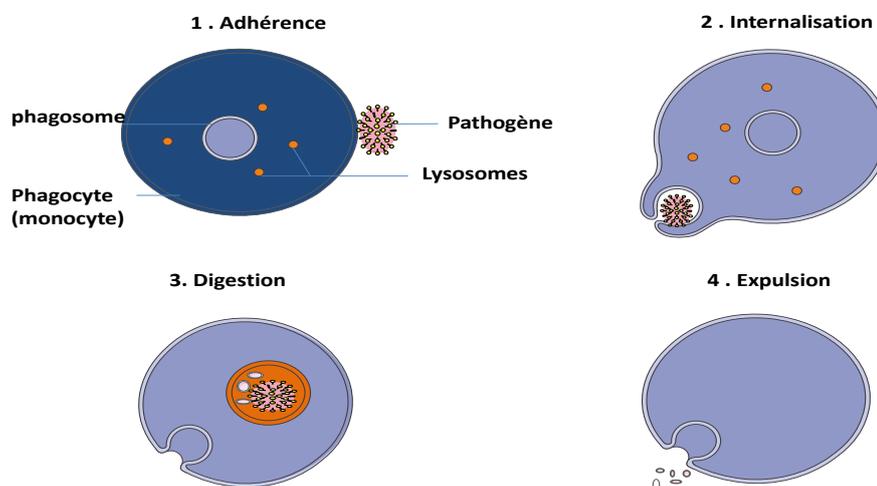


Figure 1.2 : la phagocytose de monocyte d'après (Uribe-Querol & Rosales 2020)

1.1.6 Différenciation

Les monocytes humains circulantes considérés comme des précurseurs des macrophages ou des cellules dendritiques (DC) dérivées de monocytes dans les tissus (Champion et al. 2018). Dans la différenciation, les monocytes perdent le processus de la prolifération et élèvent la capacité phagocytaire et enzymatique dans la phase terminale Selon la figure 1.3 (Busca et al. 2009).

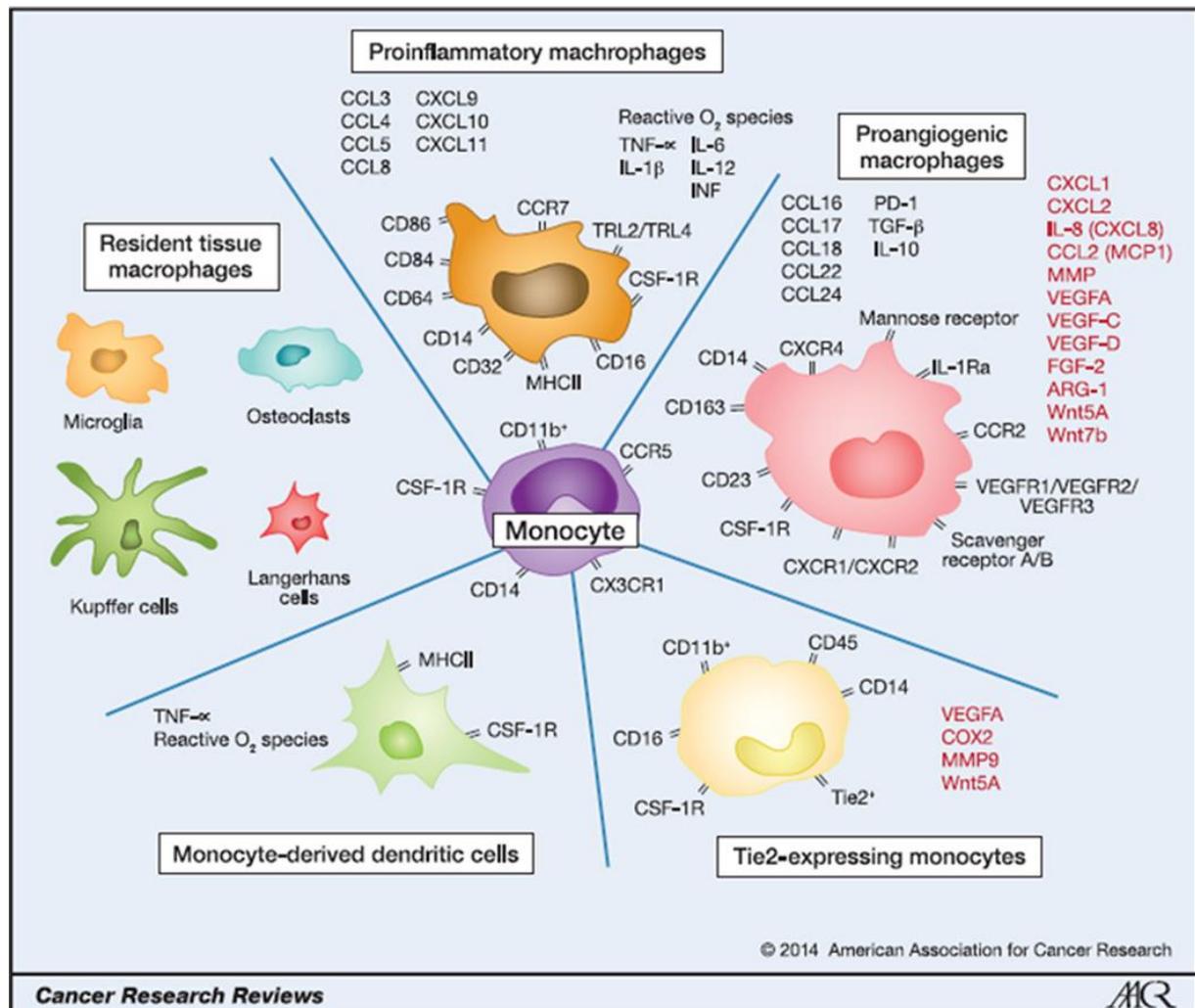


Figure 1.3 : la différenciation de monocyte . (Dalton et al. 2014)

CSF : colony – stimulating factor 1 receptor , **CCR** :c-c chimiokine receptor , **CCL**: c-c chimiokine ligand , **MHCII** : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II , **CD** : cluster de différenciation , **TGF- β** : transforming growth factor beta , **IL** : interleukine .

1.1.7 Populations du monocytes

Les monocytes humains du sang normaux sont divisés en 3 sous-population majeurs

(classique , non classique et intermédiaire) selon leur expression des récepteurs de surface CD14 et CD16(Merah-Mourah et al. 2020) , et de Ly6C , CCR2 et CX3CR1 chez la souris , qui transport en équilibre dynamique Selon la figure 1.4 (Patel et al. 2017)

Les monocytes classiques : CD14⁺⁺ et CD16⁻ représentent d'environ 80% du pool de monocytes circulants , avec une forte capacité phagocytaire et sécrétion des molécules réactives de l'oxygène et l'IL-10 en réponse au LPS .

Présentation de CCR2 et CD62L qui déplacent pendant l'inflammation et capable de se différencier en macrophages activées classiquement (MI) ou en cellules dendritiques (CD) au niveau tissulaire .

Exprime a leur surface des marqueurs biologiques tels que : CD14 , CD16 , CD36 , CCR2 , CD64 et CD62L .

Les monocytes non classiques : CD14⁺ et CD16⁺⁺ représentent 10% de monocytes circulants avec une fonction antitumorale accrue , Déplacent le long de la face luminale du système vasculaire et fonction comme des porteuses de récepteurs chimiokines tel que le CX3CR1 , sécrète des cytokines pro-inflammatoires comme TNF- α , IL-1 β et CCL3/MIP-1 α en réaction aux agonistes TLR7/TLR8 et capable de l'extravasion a pour but revouler les macrophages résident .

Les monocytes non classique expriment des marqueures a leur surface y compris : CD14 , CD16 , CX3CR1 , CXCR4 , SLAN , HLA-DR .

Les monocytes intermédiaires : CD14⁺⁺ et CD16⁺ représentent 5% de monocytes circulants ayant des rôles pro et anti-inflammatoires , présentation antigéniques , l'activation des cellules T et la production des TNF- α et de IL-1 β dans la réaction au LPS .

Les marqueurs moléculaires exprimés par les monocytes intermédiaires sont le CD14 , CD16 , CD86 , CD74 , CCR5 , CD11C , HLA-DR .Selon le tableau 1.1 (Nowlin et al. 2018).

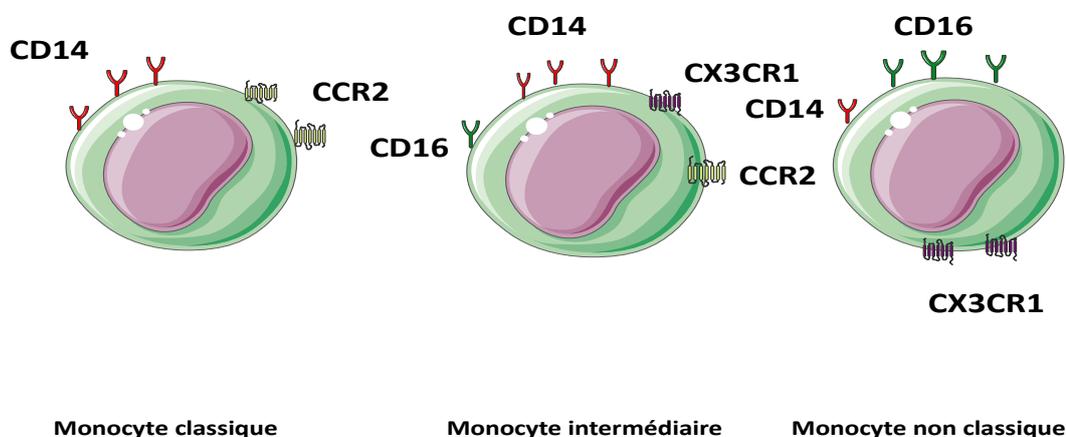


Figure 1.4 : les populations de monocyte d'après ((Wacleche et al. 2018)

CD14 : Cluster de différentiation 14 , **CD16** : Cluster de différentiation 16 , **CCR2** : chemokine receptor type 2 , **CX3CR1** : chemokine receptor 1 .

Tableau 1.1 : les caractéristiques et les fonctions des sous-ensembles de monocyte . (Kapellos et al. 2019)

Sous ensemble des monocytes	Marqueurs moléculaires	Fonctions
Monocyte classique	CD14 ⁺⁺ , CD16 ⁺ , CD36 ⁺ , CCR2 ⁺ , HLA-DR ^{mid} , CD11C ^{mid} , CD64 ⁺ , CD62L ⁺ .	Phagocytose Adhesion Migration Réponses anti-microbiale.
Monocytes intermédiaires	CD14 ⁺ , CD16 ⁺ , HLA-DR ⁺ , CD86 ⁺ , CD11C ⁺ , CCR5 ⁺ , CD74 ⁺ .	Présentation d'antigène Régulation apoptotique Migration transendotheliale .
Monocytes non classiques	CD14 ^{dim} , CD16 ⁺ , CX3CR1 ⁺ , CXCR4 ⁺ , SLAN ^{+/-} , HLA-DR ⁺ .	Phagocytose médiée par le complément et le FcR . Migration transendotheliale Adhesion Réponses anti-virale .

1.1.8 Sécrétion des cytokines

Après la stimulation, les monocytes des différents individus sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 alpha, IL-1Ra, IL-6), IL-2 beta et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha); qui sont régulées par d'autres facteurs comme le facteur stimulant les colonies de granulocytes –macrophage (GM-CSF) régulant l'hématopoïèse, l'interféron gamma (IFN-gamma), TNF- α , IL-4, IL-6, le facteur de croissance transformant – beta (TGF-beta), IL-10 et IL-1Ra. (Danis et al. 1995)

1.1.9 Antigènes de surface

Les monocytes humains expriment différents antigènes de surface, on retrouve l'Antigène CD45 pan leucocytaire, Antigènes myéloïdes CD33 et CD13 ainsi que le CD11b, Récepteurs pour le Fc de IgG (Fc γ RI, Fc γ RIII), Récepteurs de fractions du complément (MAC-1), Antigène tissulaire de classe II (HLA- DR) Antigène monocyttaire: CD14, récepteur du lipopolysaccharide (LPS) et protéine à ancre GPI et d'autres molécules exprimées (CD36, CD163, molécule d'adhésion dont le CD4. (Maga et al. 2016)

1.2 Covid-19

1.2.1 Historique

Depuis les années 1960, sept coronavirus humains ont été identifiés (HCOV) qui sont Le HCOV-229 E (est un alphacoronavirus humain transmis par les chauves-souris à l'origine des chauves-souris) et le HCOV-OC43 (est un bêtacoronavirus transmis à l'homme par les rongeurs par l'intermédiaires de bovins) .(Decaro & Lorusso 2020)

Après l'apparition du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en 2002 – 2003 dans le sud de la Chine et à Hong-Kong qui a causé une maladie des voies respiratoires bas qui peut se développer en pneumonie atypique mortelle avec la fièvre, la malaise et une lymphopénie. (de Wilde et al. 2018)

En 2012, le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen –Orient (MERS) a infecté un homme de 60 ans en Arabie Saoudite et a causé une infection des voies respiratoires inférieures avec fièvre plus élevée. (de Wilde et al. 2018)

Au cours des deux dernières années, une épidémie du nouveau coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-COV-2) de type pneumonie menace la population humaine dans le monde entier, apparu dans la ville de Wuhan, province du Hubei en Chine, Transmis dans divers pays (210) tels que :

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Italie , Iran , Etats-unis , Brésil , Inde , Russie , Afrique du Sud , Pérou , Mexique , Royaume –uni , Colombie , France , Chili , Espagne et en Allemagne (Rabaan et al. 2020) , par les animaux sauvages du marché de Huanan comme les chauves-souris , les serpents et les pangolins . (Yang et al. 2020)

1.2.2 Epidémiologie

A la fin de 2019 , une pandémie à coronavirus 2 (SRAS –COV -2) a été découverte lié au marché de gros des fruits de mer qui infecter beaucoup plus les hommes que les femmes .

D'après les statistiques en 21 juin 2020 , plus de huit millions de cas et de 461000 décès ont été détecté dans le monde et reste toujours en augmentation selon le tableau 1.2. (Quan et al. 2020)

Tableau 1.2 : La propagation mondiale de la Covid-19 .

////////////////////	Pays	Cas	Morts
Les amériques	35	3415174	185863
L'Europe	54	2321147	185537
L'Afrique	47	145287	3493
Méditerranée Orientale	21	677338	15246
Pacifique ouest	15	193178	7132
Asie du sud- est	10	392674	10741

1.2.3 Définition de coronavirus

Le nom « coronavirus » : « corona » signifie couronne c'est-à-dire (virus a couronne) d'après l'aspect ultrastructural. (Haake et al. 2020)

Les coronavirus appartient à la sous-famille Orthocoronavirinae , la famille Coronaviridae , l'ordre Nidovirales

Ce groupe comprend quatre sous –types : alphacoronavirus , betacoronavirus originaire des chauves-souris infectent les humains et gammacoronavirus, deltacoronavirus proviennent d'oiseaux et de porc que l'on ne trouve que chez les animaux

Les coronavirus sont un grand groupe de virus à ARN à brin positif , enveloppés d'une riche diversité , capables de causer des maladies respiratoires , rhume aux maladies graves mortelles . (Dhama et al. 2020)

Le coronavirus 2 est une nouvelle souche épidémique de betacoronavirus , nommé coronavirus 2019 (Covid-19) d'après l'organisation mondiale de la santé (OMS) et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-COV-2) selon le comité international de taxonomie des virus parce qu'il est semblable au coronavirus 1 de type SRAS d'environ 88%.(Chen et al. 2020)

1.2.4 Structure du coronavirus 2 (SARS-COV-2)

Les coronavirus possèdent un génome d'ARN monocaténaire à sens positif d'environ 30 Kb associé à une protéine nucléopside (N) virale hélicoïdale entourés par une bicouche lipidique à trois protéines membranaires : Spike (S) , membrane (M) et enveloppe (E) .

Protéine S : est de structure homotrimérique facilite l'entrée virale dans la cellule cible avec des sous-unités S1 et S2 , **La sous - unité S1** est composé d'un domain N-terminal (NTD) et d'un domaine de fixation au récepteur (PBD) permet la liaison au récepteur de la cellule hôte **La sous - unité S2** comprend le peptide de fusion (FP) , la répétition héptadique 1 et 2 (HR1) (HR2) , hélice centrale (CH) , le domaine connecteur (CD) , le domaine transmembranaire (TM) et la queue cytoplasmique (CT) , réuni les membranes des virus et des cellules cible .Selon la figure 1.5 (Wang et al. 2020)

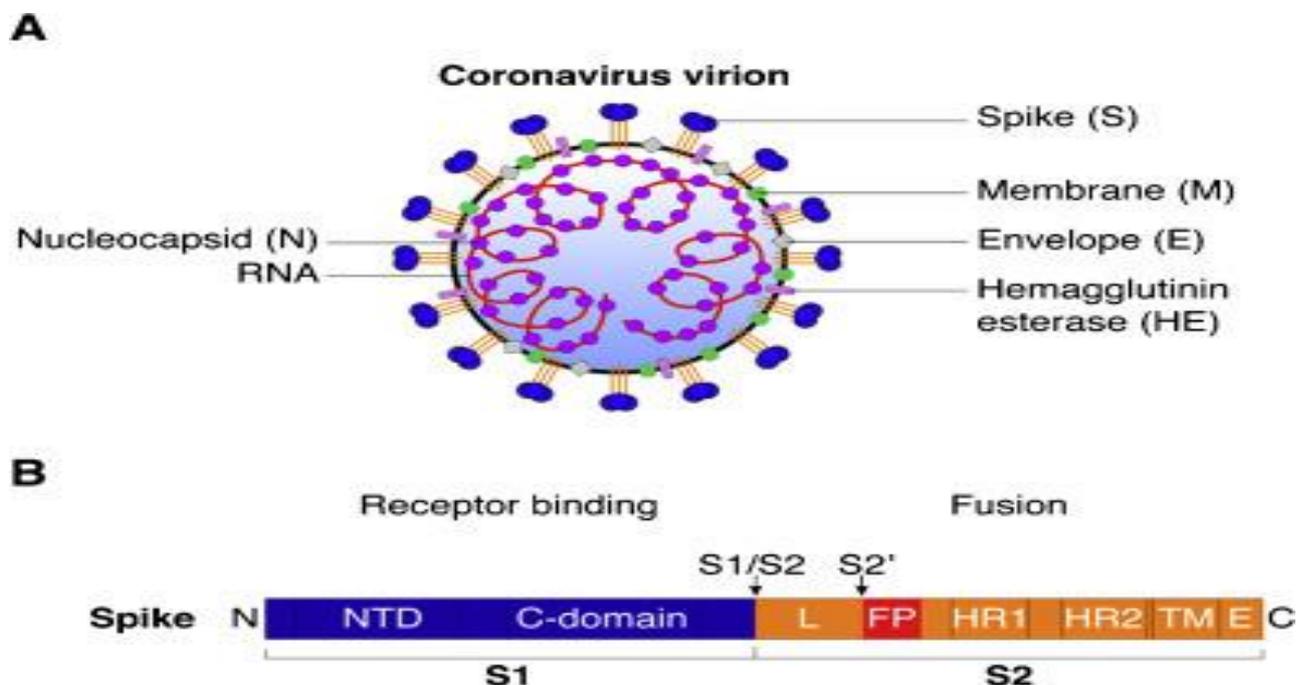


Figure 1.5 : caractéristiques structurales de glycoprotéine S. (Millet et al. 2021)

Protéine M : est une protéine membranaire qui se distingue par trois domaines transmembranaires à C-terminal dans l'intérieur et N-terminal dans l'extérieur et le troisième domaine possède une zone amphipathique à la fin qui est très préservée chez les coronavirus (Kadam et al. 2021). Donne forme, l'assemblage et le bourgeonnement au virion (Hartenian et al. 2020)

Protéine E : est un polypeptide de 8,4 à 12 kDa, comporte deux domaines transmembranaires hydrophobes et la queue chargée dans le cytoplasme, c'est une protéine membranaire à extrémité N-terminale déplacée à travers la membrane et extrémité C-terminale située dans le cytoplasme. Dans le SARS-COV-2 assure l'activation des canaux ioniques. (Kadam et al. 2021) remplit une fonction importante pendant l'infection, facilite l'assemblage et la libération du virion de la cellule hôte. (Hartenian et al. 2020)

Protéine N : a une taille de 43 à 50 kDa et s'associe à l'ARN génomique, se compose de trois domaines préservés ; le bras N, le lien central (CL) et la queue C ;

La séquence d'acides aminés de la protéine N du SARS-COV-2 est similaire d'environ 90% à celle de SARS-COV leur rôle englobe la réplication et la transcription de l'ARN viral, la production et la maintenance du complexe ribonucléoprotéique (RNP), régulation du cycle cellulaire de l'hôte comme le processus d'apoptose. Selon la figure 1.6 (Kadam et al. 2021)

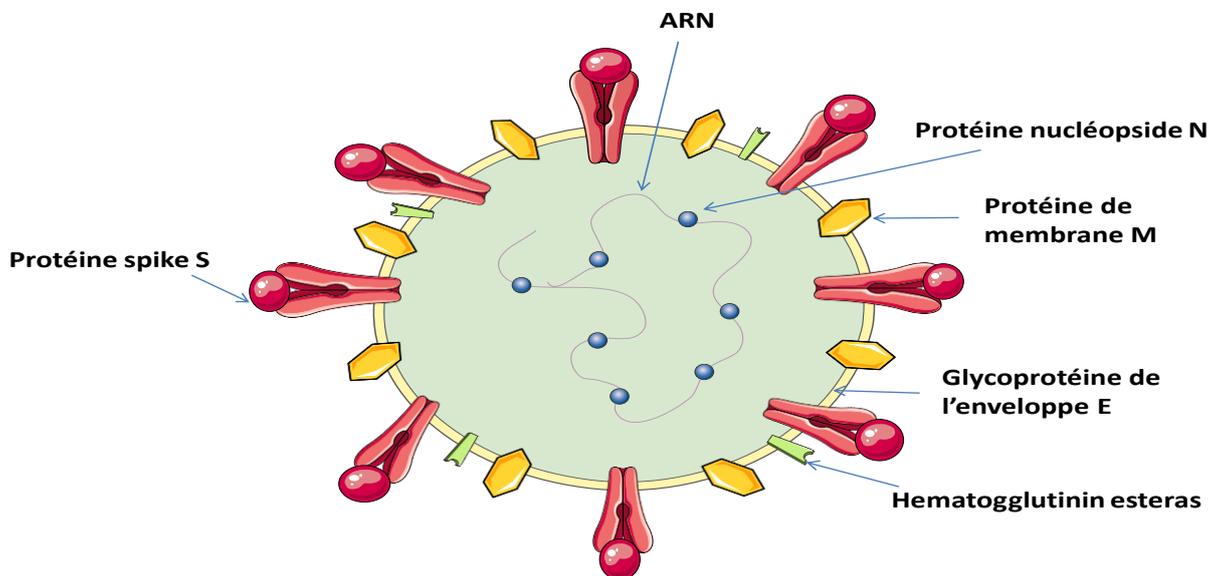


Figure 1.6 : la structure de SARS-COV-2 d'après (Dhama et al. 2020)

1.2.5 Génome du SARS-COV-2

Le SARS-COV-2 possède un génome d'ARN monocaténaire , à sens positif empaqueté dans une capsule protéique , constitué des sections 5' et 3' UTR non traduites et le cadre de lecture ouvert ORF1a/b et comporte une délétion des îles CpG .

La séquence leader de 70 bases est situé à la partie 5' de l'ARN dont 7 à 10 bases nomées séquence régulatrice de transcription (TRS-L).

TRS-L et TRS-B régulent la fabrication discrète des brins négative-intermédiaires d'ARNg. (Kadam et al. 2021)

Le génome d'ARN code pour trois protéines essentielles qui sont :

Protéines non structurales : prennent toutes les actions enzymatiques nécessaires pour la réplication virale y compris : Code un ensemble ARN-polymérase ARN- dépendant (nsp7 , nsp8 et nsp12) , Les enzymes auxiliaires telles que les protéase (la PLpro nsp3 et la 3CL pro nsp5) et fonctionnent comme Une machinerie de coiffage de l'ARN (nsp10 , nsp13 , nsp14 et nsp16)

Protéines structurelles : englobent les protéines de pointe (S) , enveloppe (E) , membrane (M) et nucléocapside (N) (Ju et al. 2021)

Protéines accessoires : Codées par des gènes situés entre les gènes de structure regroupés à l'extrémité 3' du génome et jouent une fonction importante dans le cycle de vie du virus (Kadam et al. 2021)

Il y'a au minimum six ORF codant pour les protéines accessoires dans le SARS-COV-2 à savoir l'ORF3a , ORF6 , ORF7a , ORF7b , ORF8 et ORF9b interagissent avec la réaction immunitaire innée de l'hôte .(Ju et al. 2021)

SARS-COV-2 montrent des changements dans les protéines accessoires exemple : la protéine 8a est inexistante dans le SARS-COV-2 .(Kadam et al. 2021)

La composition en GC de l'ARN génomique (ARNg) est très basse 38 % selon les auteurs, l'ORF1a est le plus long et remplit deux tiers du génome Selon la figure 1.7.(Kadam et al. 2021)

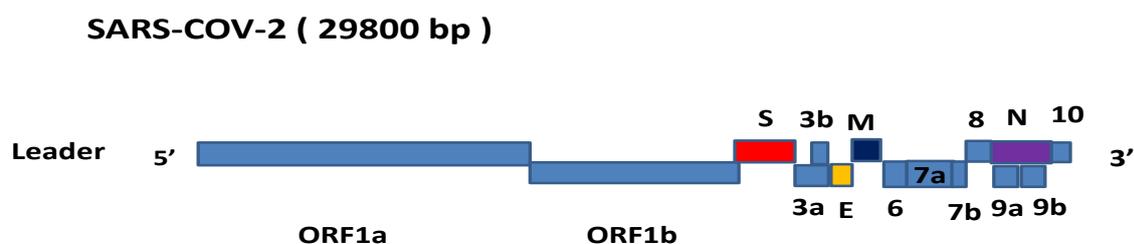


Figure 1.7 : le génome de SARS-COV-2 d'après (Wong & Saier 2021)

ORF1 : open reading frame .

Pour l'entrée dans la cellule hôte, la protéine pointe (S) de SARS-COV-2 associée avec ACE2 de la cellule et activée par une sérine protéase, TMPRSS2 sépare la protéine S et autorise la fusion de membrane virale et lysosomale. (Bouhaddou et al. 2020)

Après la pénétration, l'ARN génomique viral est traduit pour donner les ORF1a et ORF1b qui seront, par la suite clivées par les protéases virales en protéines non structurales qui produisent le complexe replicase-transcriptase viral (RTC). (Bouhaddou et al. 2020)

Le réarrangement du réticulum endoplasmique de l'hôte entraîne la production de vésicules à double membrane, là où se fait la préparation de l'ARN viral. (Bouhaddou et al. 2020)

La réplication de l'ARN se fait par la transcription de l'ARNg à brin négatif, alors que l'ARNm sous génomique est transcrit et traduit pour sécréter des protéines structurales et accessoires. (Bouhaddou et al. 2020)

Les protéines structurales sont regroupées avec le génome viral dans le réticulum endoplasmique – Golgi (ERGIC) puis migrent vers la surface de cellule pour être exocytées. Selon la figure 1.8 (Bouhaddou et al. 2020)

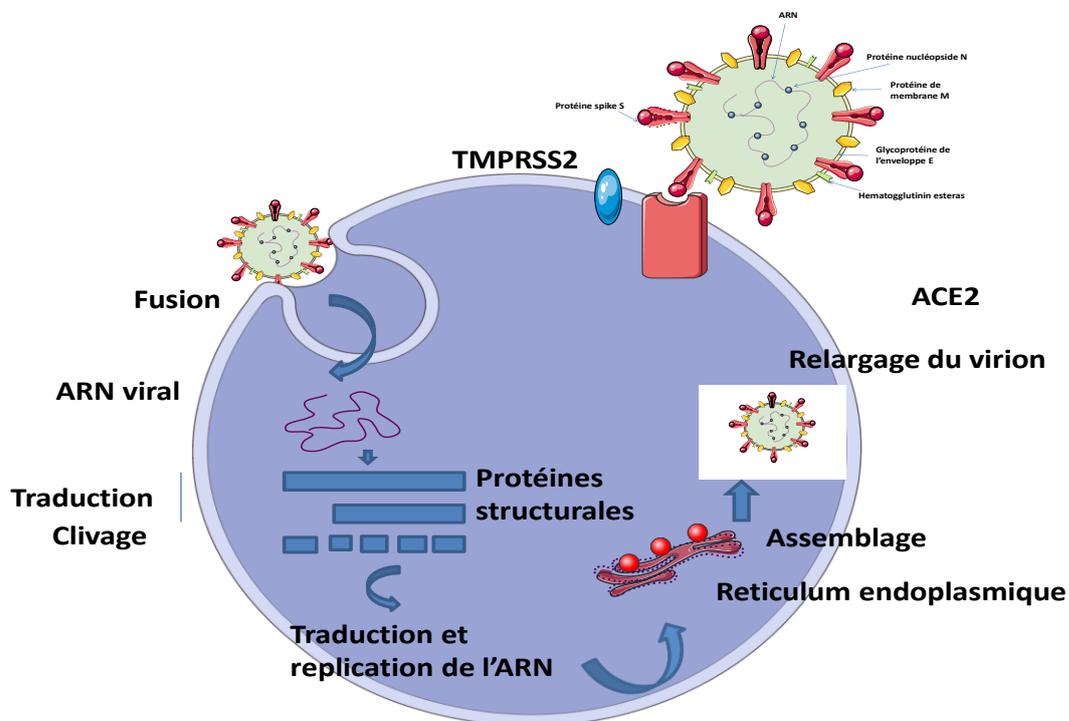


Figure 1.8 : le cycle de réplication de SARS-COV-2 d'après (Wong & Saier 2021)

1.2.7 Mode de transmission

Le virus SARS-COV-2 à évolué d'une origine zoonotique depuis les premiers signalements en décembre 2019 et a été transmis rapidement dans le monde entier (106 millions de cas contaminés et 2,3 millions de morts) . (Safiabadi Tali et al. 2021)

Les hôtes primaires sont les chauves – souris , les oiseaux et les rats . (Machhi et al. 2020)

On trouve plusieurs mode de transmission dans le SARS-COV-2 y compris : La transmission d'un individus à l'autre par la sécrétion des voies respiratoires qui sont émises sous forme des gouttelettes lors de la toux , La transmission par contact direct (supports infectées ou par des matériaux) (Triggle et al. 2021) , Transmission aérienne par des personnes asymptomatiques , présymptomatiques et symptomatiques par la projection des aérosols contaminés Selon la figure 1.9 (Huang et al. 2021) ,

La propagation oro-fécale , lorsque le SARS-COV-2 contamine l'épithélium intestinal . (Tizaoui et al. 2020)

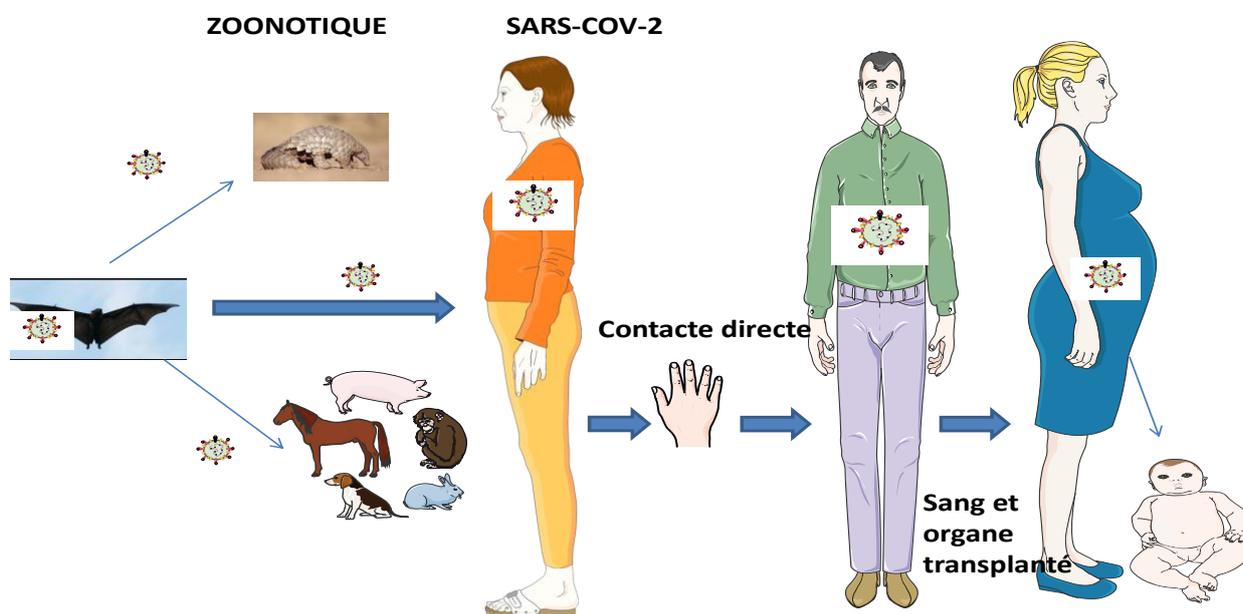


Figure 1.9 : la transmission du covid -19 d'après (Triggle et al. 2021)

1.2.8 Symptômes

La durée d'incubation du SARS-COV-2 dans les groupes familiaux est de 3 à 6 jours et la durée d'incubation moyenne du Covid-19 est de 6,4 jours avec un intervalle de 2,1 à 11,1 jours (Dhama et al. 2020)

Après la durée d'incubation , Les symptômes de la COVID-19 se manifestent par la fièvre , la toux sèche , céphalée , la fatigue , perte de l'odorat complète et la difficulté de la respiration et Moins fréquemment la fabrication de crachats, crachement de sang , la diarrhée et la lymphopénie . (Mohapatra et al. 2020)

1.3 Mémoire de l'immunité innée

1.3.1 Monocyte et le SARS-COV-2

Les monocytes circulants sont des cellules à un seul noyau , permettent le contrôle des éléments pathogènes comme les virus , après la contamination par le SARS-COV-2 quelques-unes de leurs actions sont troublées c'est-à-dire l'altération des profils dont celles la synthèse de cytokines et la chimiotaxie , donc elle conduit à des réponses inappropriées qui par la suite augmentent la pathogénèse du Covid-19 et élevé le risque de décès . (Meidaninikjeh et al. 2021)

D'après les examens par cytométrie en flux des prélèvements sanguins de Covid-19 , la quantité des monocytes reste stable et la taille grosse que la norme ce qui est associé à un phénotype inflammatoire . En outre , queleques travaux montrent que le taux des monocytes réduit chez les patients infectés par le Covid-19 . (Meidaninikjeh et al. 2021)

Le Covid -19 est liée à une réaction maladaptée d'une réponse immunitaire à l'infection provoquant une « tempête de cytokine » ou un syndrome de sécrétion de cytokines (CRS)

Chapitre 1 : Revue de la littérature

L'entrée de SARS-COV-2 dans les pneumocytes de type II via l'ACE2 dans le système respiratoire conduit à une replication élevée de cytokines à savoir : IL-1 , IL-6 , CXCL8 et le TNF. (Schultze & Aschenbrenner 2021)

La première réaction de cellule cible par un virus tel que SARS-COV-2 est la signalisation de l'immunité innée selon la figure 1.10 (Li et al. 2021)

Les récepteurs de détection tels que le RIG-1 (RLR) et de type Toll (TLR) reconnaissent les formes moléculaires liés aux pathogènes (PAMP) du virus et déclenchent les cascades de signalisation pour activer l'interféron (IFN) , les cytokines et les chimiokines inflammatoires . (Li et al. 2021)

D'autre part , le SARS-COV-2 a développé des stratégies pour éviter la réponse immunitaire innée de la cellule cible comme la reproduction de la machinerie de coiffage de l'hôte et au niveau de l' ORF1ab induit le 2'-O-méthylation par son complexe Nsp16 / Nsp10 ou le blocage de la sécrétion de l'IFN et leur signalisation par Nsp1 / Nsp3 / Nsp6 / Nsp12 / Nsp13/ Nsp14 / Nsp15 / ORF3a / ORF6 / ORF7 ou la membrane M , capable aussi d'utiliser les constituants de la cellule pour fuir à la vigilance immunitaire . (Li et al. 2021)

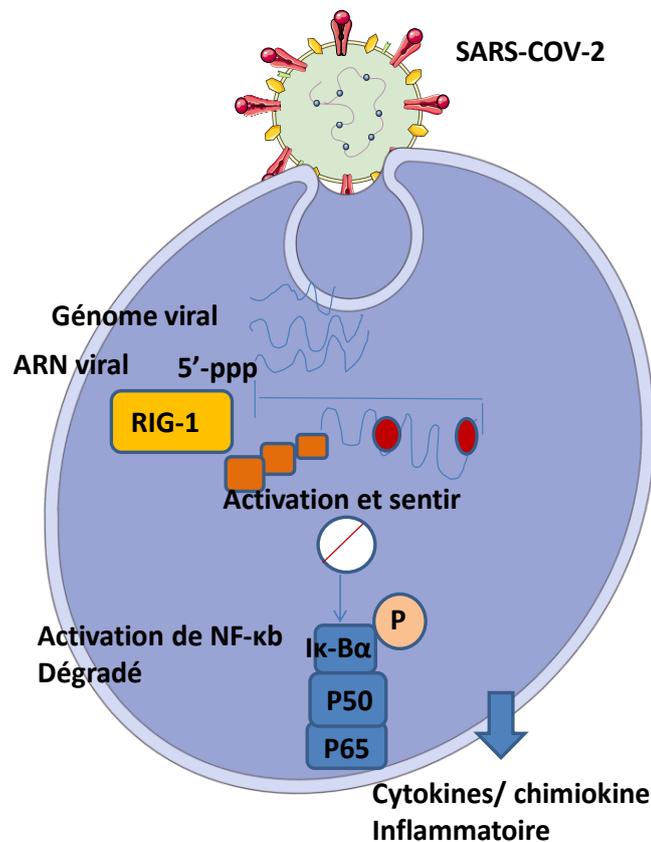


Figure 1.10 : le cascade de signalisation pendant l'infection au SARS-COV-2 d'après (Li et al. 2021)

P50 :protéine 50 , **P65** : protéine 65 , **RIG-1** : retinoic acid-inducible gene 1 , **NF-κb** : nuclear factor-kappa B .

1.3.2 Immunité entraînée

Les réactions immunitaires classés en réponses immunitaire innée qui sont rapide, naturelle non spécifique à l'antigène et une réponse adaptatives qui sont tardives à développement et spécifique à la reconnaissance des pathogènes et conduisent à une mémoire immunologique classique .(Netea et al. 2016)

l'induction de l'immunité entraînée pour adapter l'immunité innée à mieux distinguer la vaccination par le BCG et la stimulation des monocytes par le β -glucan , le fait que les cellules de l'immunité innée et leurs précurseurs exposés au BCG ou le β - glucan entraîne à leur reprogrammation provoquant une défense hétérologue contre d'autres pathogènes notamment les virus . (Schultze & Aschenbrenner 2021)

L'immunité innée entraînée est devenue comme un récent principe des cellules immunitaires innée notamment les cellules myéloïdes possédant une mémoire immunitaire et une immunité non spécifique contre les agents pathogènes (les bactéries , les levures , les virus et même les cytokines et les agonistes TLR) , les monocytes et les macrophages présentent une capacité de mémoire immunitaire pour réagir à des stimulations ultérieures .(Sui & Berzofsky 2020)

Au niveau de la moelle osseuse et les muqueuses intestinales et pulmonaires , la mémoire et la spécificité sont obtenues par la reprogrammation épigénétique , métabolique et opérationnelle des cellules et précurseurs myéloïdes . (Sui & Berzofsky 2020)

L'immunité entraînée organisée par la reprogrammation épigénétique , définis comme des modifications de l'expression des gènes et de la physiologie cellulaire qui ne comportent pas des changements génétiques permanentes comme les mutations et la recombinaison , caractérisé par l'intervention d'un ensemble de cellules (myéloïdes , tueuses naturelles (NK) et les cellules lymphoïdes innées (ILC)) (Sui & Berzofsky 2020)

A la différence de la mémoire immunologique classique qui est basée sur le réarrangement des gènes et de la prolifération des clones des lymphocytes spécifiques de l'antigène . (Netea et al. 2016) . L'immunité entraînée est associées à des voies métaboliques en savoir : la glycolyse , la voie de synthèse du cholestérol et la voie des acides aminés . (Sui & Berzofsky 2020)

1.3.3 Le Tryptophane

Le Tryptophane est un acide aminé nécessaire pour la synthèse des protéines et par la conséquent influe la croissance et la santé des animaux et des humains (Gao et al. 2020) non synthétisé au niveau du corps humain donc doit être complété avec les nutriments (Zulpaite et al. 2021)

la concentration du tryptophane dans le sang de donneur sain est d'environ $73 \pm 14,9$ $\mu\text{mol/l}$ et le tryptophane absorbé circulant se trouve soit en forme libre soit en association à l'albumine leur métabolisme comporte trois voies de biosynthèse y compris la formation de dérivés de la Kynurénine est la voie le plus important , la biosynthèse de sérotonine qui est un neurotransmetteur de la mélatonine et la biosynthèse de protéines Selon la figure 1.11 (Gostner et al. 2016) 1% de tryptophane est utilisé dans la biosynthèse des protéines tandis que 99 % sont des précurseurs de métabolites bioactifs , étudiés dans différentes conditions à savoir les problèmes neuropsychiatriques , maladies auto-immune et allergique , infection

Tumeurs cérébrales et d'autres types de cancer . (Roth et al. 2021)

Le tryptophane est acheminé dans le cerveau capable de limiter le taux de production de sérotonine et la réduction du tryptophane circulant provoquant une élimination temporaire de la production et des concentrations de sérotonine centrale . (Carpenter et al. 2009)

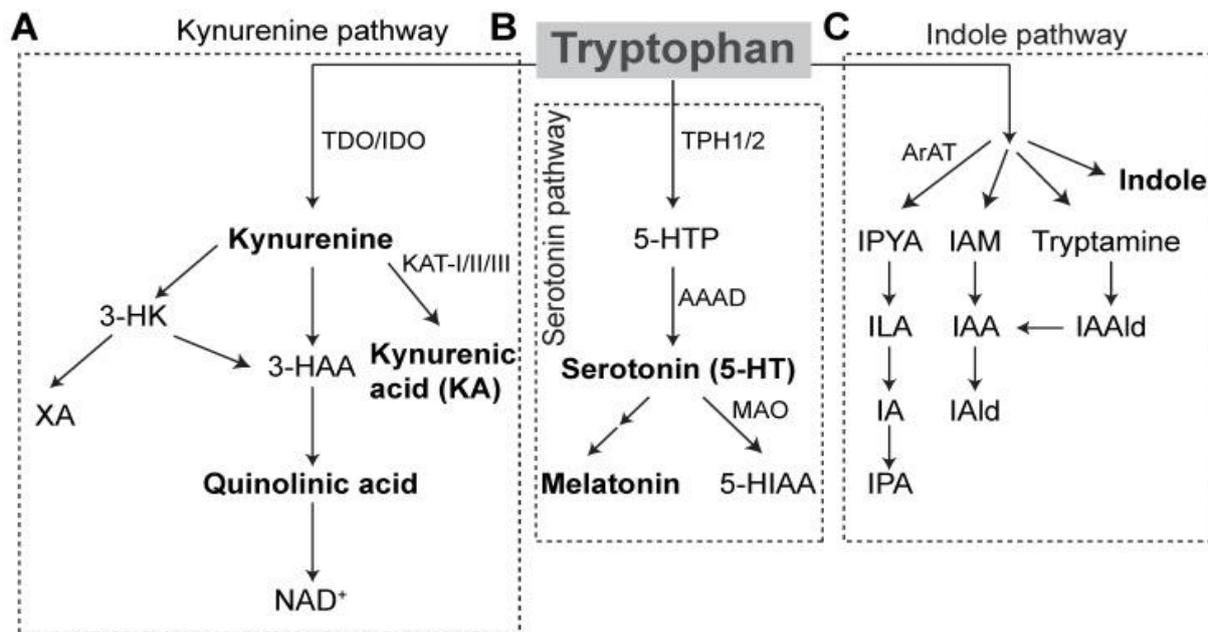


Figure 1.11 : voies métaboliques de tryptophane . (Roth et al. 2021)

1.4 Problématique et objectifs

1.4.1 Problématique

Le Covid-19 est une maladie respiratoire mortelle causé par SARS-COV-2 caractérisé par une dérégulation de la réponse immunitaire ainsi que par une pénétration dans les cellules notamment les monocytes et provoquant une tempête de cytokines . Dans cette optique , nous avons étudié la mémoire de monocytes au cours de l'infection par SARS-COV-2 .

1.4.2 Objectif

Etudier la mémoire immunitaire innée des monocytes en employant le tryptophane comme biomarqueur au cours de première et de deuxième infection par SARS-COV-2 .

1.4.3 But

Montrer le taux d'activité des monocytes chez les personnes sains et infectés par le virus atténué en premier contact et en deuxième .

Chapitre 2 : matériel et méthode

1 . Conception de l'étude

Les expériences ont été réalisées sur des cellules mononuclées du sang périphérique PBMC (peripheral blood mononuclear cells) des monocytes et des lysats cellulaires . les PBMCs de personnes saines et de personnes atteintes par le virus de SARS-COV-2 atténué , et des sujets contrôles ont été isolées à partir du sang périphérique par une centrifugation sur gradient de densité .

l'effet de tryptophane sur l'activité de monocytes au cours de l'infection à SARS-COV-2 ont été évalués sur les surnageants de culture de PBMCs.

Les témoins ont été recrutés au sein du laboratoire BIOMOLIM département de biologie faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'université de Tlemcen .

2 . Isolation des cellules mononucléaires du sang périphérique PBMC

Les prélèvements de sang ont été préparé en dilution de 1,1 avec du serum saline tamponnée au phosphate (PBC) et déposé délicatement sur histopaque -1077 , Sigma-aldrich, munich , Allemagne) puis centrifugé sur gradient de densité à 400 x g pour une durée de 30 minutes.

La zone d'interface comportant les PBMCs ont été prélevée délicatement et rincée deux fois par le PBS .

Les culots cellulaires ont été placé en suspend dans 1 ml de RPMI – 1640 additionné avec 10% de sérum de veau fœtal (FCS) et 50 µg / ml de gentamycine .

pour la numération cellulaire , La viabilité cellulaire est testée par le test d'exclusion au bleu trypan (TBET) en employant le microscopie photonique .

3. Mise en culture des PBMCs

Les PBMCs ont été cultivées à une concentration de 10⁶ cellules / ml sur les microplaques de culture à 96 puits à base rond , en trois à six répliques .

PBMCs ont été stimulées par la phytohémmagglutinine (PHA) à 5 µg / ml

L'incubation en présence et en absence de 10⁻⁷ M de 1,25 (OH) 2D3 .

4 . Isolement des MOs

les monocytes ont été isolées par des PBMC sur la base de leur adhérence différentielle au plastique, dans la culture de PBMC, semées à 2×10^6 cellules / ml sur les plaques à 24 puits. Ces PBMCs ont été placés en suspens dans 1 ml de RPMI – 1640 (Sigma chemical Co, St Louis, USA) additionné avec 10% de sérum de veau fœtal (FCS) et 50 µg / ml de gentamycine pour la numération cellulaire.

Les cellules sont dénombrées au microscope en appliquant la coloration au bleu trypan.

La purification des monocytes est déterminée par coloration fluorescente avec l'anticorps CD14 humain couplés à la phycoérythrine (PE) en employant un système fluid cell imaging station.

5 . Lyse des monocytes

Afin de délimiter la concentration des protéines totales et pour évaluer l'activité de Tryptophane, les monocytes ont été lysés avec du Triton X-100 à 0,1% pendant 30 min.

La réaction a été stoppée avec un mélange de Tris-HCl (25 mM, pH= 7,4) et le MnCl₂ (5mM).

6 . Chromatographie sur couche mince

Dosage des taux plasmatiques des acides aminés ont été accomplis par la technique de chromatographie en phase liquides sur couche mince (CCM).

La chromatographie est une technique physique de dissociation des mélanges en leurs composants basée sur les différences d'affinité des matières envers deux phases une fixe sur la plaque appelée stationnaire et l'autre mobile qui est un solvant ou mélange de solvant.

6 .1 préparation de la cuve chromatographie

C'est un récipient en verre fermé avec couvercle qui permet d'éviter l'évaporation du solvant.

6 . 2 Préparation des plaques CCM

Dans une étuve réactiver le gel silice à 80°C pendant 30 min et employer une plaque de dimensions 10cm /20cm, tracer un léger trait au crayon au bord inférieure à une distance de 1 cm du bas puis tracer 15 points où ils se déposent les 15 dépôts sur traits en laissant 1,2 cm entre eux.

6 . 3 Manipulation des échantillons

Le dépôt de la plaque dans la cuve se fait par placement de bord inférieure verticalement au niveau du solvant de migration puis refermer la cuve par le couvercle, lorsque les composants ont migré, la plaque est enlevée et séchée sous hotte.

La révélation est réalisée par Ninhydrine à 1% pendant 10min puis séchée par la suite et placée dans l'étuve à 80° pendant 10 min, la position des taches a été repérée avec crayon afin de calculer le rapport frontale RF.

Résultats

Puisque nos travaux seront présentés dans un article scientifique, nous devons réserver les résultats .

Discussion

Conclusion et perspectives

Dans cette étude , nous présentons le virus SARS-CoV -2 qui cause la maladie Covid-19 qui est apparu la première fois en Chine à Wuhan au début de décembre 2019 , son mécanismes d'action , ses risques et sa transmission .

L'immunité entraînée est une nouvelle principe de l'immunité innée des monocytes en relation avec la reprogrammation fonctionnelle pour améliorer la réponse au deuxième infection .

Le tryptophane est un acide aminé important introduit dans la synthèse des protéines et impliquer dans plusieurs voies de croissance et de la santé chez les humaines .

Nous sommes les premiers à faire cette expérience , l'objectif de notre travail est d'étudier la mémoire immunitaire innée des monocytes en employant le tryptophane come biomarqueur au cours de première et de deuxième infections par SARS-CoV-2 .

En perspectives , l'importance de la mémoire de l'immunité innée notamment les monocytes, ouvrir des zones thérapeutiques contre le SARS-CoV-2 et impliquant l'alimentation des individus qui contient le tryptophane à une infection par le virus SARS-CoV-2 .

Références

- Bouhaddou M, Memon D, Meyer B, White KM, Rezelj VV, Correa Marrero M, Polacco BJ, Melnyk JE, Ulferts S, Kaake RM, Batra J, Richards AL, Stevenson E, Gordon DE, Rojc A, Obernier K, Fabius JM, Soucheray M, Miorin L, Moreno E, Koh C, Tran QD, Hardy A, Robinot R, Vallet T, Nilsson-Payant BE, Hernandez-Armenta C, Dunham A, Weigang S, Knerr J, Modak M, Quintero D, Zhou Y, Dugourd A, Valdeolivas A, Patil T, Li Q, Hüttenhain R, Cakir M, Muralidharan M, Kim M, Jang G, Tutuncuoglu B, Hiatt J, Guo JZ, Xu J, Bouhaddou S, Mathy CJP, Gaulton A, Manners EJ, Félix E, Shi Y, Goff M, Lim JK, McBride T, O'Neal MC, Cai Y, Chang JCJ, Broadhurst DJ, Klippsten S, De Wit E, Leach AR, Kortemme T, Shoichet B, Ott M, Saez-Rodriguez J, tenOever BR, Mullins RD, Fischer ER, Kochs G, Grosse R, García-Sastre A, Vignuzzi M, Johnson JR, Shokat KM, Swaney DL, Beltrao P & Krogan NJ (2020) The Global Phosphorylation Landscape of SARS-CoV-2 Infection. *Cell* 182, 685-712.e19.
- Boussommier-Calleja A, Atiyas Y, Haase K, Headley M, Lewis C & Kamm RD (2019) The effects of monocytes on tumor cell extravasation in a 3D vascularized microfluidic model. *Biomaterials* 198, 180–193.
- Boyette LB, Macedo C, Hadi K, Elinoff BD, Walters JT, Ramaswami B, Chalasani G, Taboas JM, Lakkis FG & Metes DM (2017) Phenotype, function, and differentiation potential of human monocyte subsets. *PLoS One* 12, e0176460.
- Busca A, Saxena M, Kryworuchko M & Kumar A (2009) Anti-apoptotic genes in the survival of monocytic cells during infection. *Curr. Genomics* 10, 306–317.
- Carpenter JS, Yu M, Wu J, Von Ah D, Milata J, Otte JL, Johns S, Schneider B, Storniolo AM, Salomon R, Desta Z, Cao D, Jin Y, Philips S & Skaar TC (2009) Evaluating the role of serotonin in hot flashes after breast cancer using acute tryptophan depletion. *Menopause N. Y. N* 16, 644–652.
- Champion TC, Partridge LJ, Ong S-M, Malleret B, Wong S-C & Monk PN (2018) Monocyte Subsets Have Distinct Patterns of Tetraspanin Expression and Different Capacities to Form Multinucleate Giant Cells. *Front. Immunol.* 9, 1247.
- Chen Q, Wang L, Yu W, Xi H, Zhang Q, Chen X, Huang K, Lu X, Liu X, Zhang C, Wang J, Chinese Geriatrics Society, & National Center of Gerontology (2020) Recommendations for the prevention and treatment of the novel coronavirus pneumonia in the elderly in China. *Aging Med. Milton NSW* 3, 66–73.
- Dalton HJ, Armaiz-Pena GN, Gonzalez-Villasana V, Lopez-Berestein G, Bar-Eli M & Sood AK (2014) Monocyte subpopulations in angiogenesis. *Cancer Res.* 74, 1287–1293.
- Danis VA, Millington M, Hyland VJ & Grennan D (1995) Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism. *Clin. Exp. Immunol.* 99, 303–310.
- Decaro N & Lorusso A (2020) Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Vet. Microbiol.* 244, 108693.
- 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, e00028-20

Chapitre6 : Bibliographie

- .Duroux-Richard I, Robin M, Peillex C & Apparailly F (2019) MicroRNAs: Fine Tuners of Monocyte Heterogeneity. *Front. Immunol.* 10, 2145.
- Gao K, Mu C-L, Farzi A & Zhu W-Y (2020) Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv. Nutr. Bethesda Md* 11, 709–723.
- Girndt M, Trojanowicz B & Ulrich C (2020) Monocytes in Uremia. *Toxins* 12.
- Gostner JM, Becker K, Kofler H, Strasser B & Fuchs D (2016) Tryptophan Metabolism in Allergic Disorders. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 169, 203–215.
- Haake C, Cook S, Pusterla N & Murphy B (2020) Coronavirus Infections in Companion Animals: Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features. *Viruses* 12, E1023.
- Haney MS, Bohlen CJ, Morgens DW, Ousey JA, Barkal AA, Tsui CK, Ego BK, Levin R, Kamber RA, Collins H, Tucker A, Li A, Vorselen D, Labitigan L, Crane E, Boyle E, Jiang L, Chan J, Rincón E, Greenleaf WJ, Li B, Snyder MP, Weissman IL, Theriot JA, Collins SR, Barres BA & Bassik MC (2018) Identification of phagocytosis regulators using magnetic genome-wide CRISPR screens. *Nat. Genet.* 50, 1716–1727.
- Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM & Glaunsinger BA (2020) The molecular virology of coronaviruses. *J. Biol. Chem.* 295, 12910–12934.
- Huang N, Pérez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC, Conde CD, Gasmi B, Stein S, Beach M, Pelayo E, Maldonado JO, Lafont BA, Jang S-I, Nasir N, Padilla RJ, Murrain VA, Maile R, Lovell W, Wallet SM, Bowman NM, Meinig SL, Wolfgang MC, Choudhury SN, Novotny M, Aevermann BD, Scheuermann RH, Cannon G, Anderson CW, Lee RE, Marchesan JT, Bush M, Freire M, Kimple AJ, Herr DL, Rabin J, Grazioli A, Das S, French BN, Pranzatelli T, Chiorini JA, Kleiner DE, Pittaluga S, Hewitt SM, Burbelo PD, Chertow D, NIH COVID-19 Autopsy Consortium, HCA Oral and Craniofacial Biological Network, Frank K, Lee J, Boucher RC, Teichmann SA, Warner BM & Byrd KM (2021) SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. *Nat. Med.* 27, 892–903.
- Hussen J, Düvel A, Sandra O, Smith D, Sheldon IM, Zieger P & Schuberth H-J (2013) Phenotypic and functional heterogeneity of bovine blood monocytes. *PLoS One* 8, e71502.
- Jaumouillé V & Waterman CM (2020) Physical Constraints and Forces Involved in Phagocytosis. *Front. Immunol.* 11, 1097.
- Ju X, Zhu Y, Wang Y, Li J, Zhang J, Gong M, Ren W, Li S, Zhong J, Zhang L, Zhang QC, Zhang R & Ding Q (2021) A novel cell culture system modeling the SARS-CoV-2 life cycle. *PLoS Pathog.* 17, e1009439.
- Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA & Barvkar VT (2021) SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J. Basic Microbiol.* 61, 180–202.
- Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER & Schultze JL (2019) Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front. Immunol.* 10, 2035.

- Li N, Hui H, Bray B, Gonzalez GM, Zeller M, Anderson KG, Knight R, Smith D, Wang Y, Carlin AF & Rana TM (2021) METTL3 regulates viral m6A RNA modification and host cell innate immune responses during SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep.* 35, 109091.
- Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, Blomberg WR, Meigs DD, Hasan M, Patel M, Kline P, Chang RC-C, Chang L, Gendelman HE & Kevadiya BD (2020) The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J. Neuroimmune Pharmacol. Off. J. Soc. NeuroImmune Pharmacol.* 15, 359–386.
- Maga P, Mikolajczyk TP, Partyka L, Krzanowski M, Malinowski KP & Nizankowski R (2016) Percutaneous Transluminal Angioplasty in Patients with Peripheral Arterial Disease Does Not Affect Circulating Monocyte Subpopulations. *BioMed Res. Int.* 2016, 2708957.
- Meidaninikjeh S, Sabouni N, Marzouni HZ, Bengar S, Khalili A & Jafari R (2021) Monocytes and macrophages in COVID-19: Friends and foes. *Life Sci.* 269, 119010.
- Merah-Mourah F, Cohen SO, Charron D, Mooney N & Haziot A (2020) Identification of Novel Human Monocyte Subsets and Evidence for Phenotypic Groups Defined by Interindividual Variations of Expression of Adhesion Molecules. *Sci. Rep.* 10, 4397.
- Millet JK, Jaimes JA & Whittaker GR (2021) Molecular diversity of coronavirus host cell entry receptors. *FEMS Microbiol. Rev.* 45, fuaa057.
- Mohapatra RK, Pintilie L, Kandi V, Sarangi AK, Das D, Sahu R & Perekhoda L (2020) The recent challenges of highly contagious COVID-19, causing respiratory infections: Symptoms, diagnosis, transmission, possible vaccines, animal models, and immunotherapy. *Chem. Biol. Drug Des.* 96, 1187–1208.
- Mosser DM & Edwards JP (2008) Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 8, 958–969.
- 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.
- Nowlin BT, Wang J, Schafer JL, Autissier P, Burdo TH & Williams KC (2018) Monocyte subsets exhibit transcriptional plasticity and a shared response to interferon in SIV-infected rhesus macaques. *J. Leukoc. Biol.* 103, 141–155.
- 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.
- Prinyakupt J & Pluempitiwiriwawej C (2015) Segmentation of white blood cells and comparison of cell morphology by linear and naïve Bayes classifiers. *Biomed. Eng. Online* 14, 63.
- Quan C, Li C, Ma H, Li Y & Zhang H (2020) Immunopathogenesis of Coronavirus-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Potential Infection-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 34, e00074-20.

Chapitre6 : Bibliographie

- Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Sah R, Tiwari R, Yattoo MI, Patel SK, Pathak M, Malik YS, Dhama K, Singh KP, Bonilla-Aldana DK, Haque S, Martinez-Pulgarin DF, Rodriguez-Morales AJ & Leblebicioglu H (2020) SARS-CoV-2/COVID-19 and advances in developing potential therapeutics and vaccines to counter this emerging pandemic. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 19, 40.
- Richards DM & Endres RG (2014) The mechanism of phagocytosis: two stages of engulfment. *Biophys. J.* 107, 1542–1553.
- Roth W, Zadeh K, Vekariya R, Ge Y & Mohamadzadeh M (2021) Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 2973.
- Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, Armanfard N, Sagan SM & Jahanshahi-Anbuhi S (2021) Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin. Microbiol. Rev.* 34, e00228-20.
- Santangelo S, Gamelli RL & Shankar R (2001) Myeloid commitment shifts toward monocytopoiesis after thermal injury and sepsis. *Ann. Surg.* 233, 97–106.
- Schultze JL & Aschenbrenner AC (2021) COVID-19 and the human innate immune system. *Cell* 184, 1671–1692.
- Skinner BM & Johnson EEP (2017) Nuclear morphologies: their diversity and functional relevance. *Chromosoma* 126, 195–212.
- Sui Y & Berzofsky JA (2020) Myeloid Cell-Mediated Trained Innate Immunity in Mucosal AIDS Vaccine Development. *Front. Immunol.* 11, 315.
- Tizaoui K, Zidi I, Lee KH, Ghayda RA, Hong SH, Li H, Smith L, Koyanagi A, Jacob L, Kronbichler A & Shin JI (2020) Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Int. J. Biol. Sci.* 16, 2906–2923.
- Triggle CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag EABA, Hadi HA & Sultan AA (2021) A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front. Immunol.* 12, 631139.
- Trottein F, Schaffer L, Ivanov S, Paget C, Vendeville C, Cazet A, Groux-Degroote S, Lee S, Krzewinski-Recchi M-A, Faveeuw C, Head SR, Gosset P & Delannoy P (2009) Glycosyltransferase and sulfotransferase gene expression profiles in human monocytes, dendritic cells and macrophages. *Glycoconj. J.* 26, 1259–1274.
- Uribe-Querol E & Rosales C (2020) Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. *Front. Immunol.* 11, 1066.
- Wacleche VS, Tremblay CL, Routy J-P & Ancuta P (2018) The Biology of Monocytes and Dendritic Cells: Contribution to HIV Pathogenesis. *Viruses* 10.
- Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P & Cao J-M (2020) SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10, 587269.

Chapitre6 : Bibliographie

- Weston BR, Li L & Tyson JJ (2018) Mathematical Analysis of Cytokine-Induced Differentiation of Granulocyte-Monocyte Progenitor Cells. *Front. Immunol.* 9, 2048.
- de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M & van Hemert MJ (2018) Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 419, 1–42.
- Wong ME, Jaworowski A & Hearps AC (2019) The HIV Reservoir in Monocytes and Macrophages. *Front. Immunol.* 10, 1435.
- Wong NA & Saier MH (2021) The SARS-Coronavirus Infection Cycle: A Survey of Viral Membrane Proteins, Their Functional Interactions and Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 1308.
- Yang Y, Peng F, Wang R, Yange M, Guan K, Jiang T, Xu G, Sun J & Chang C (2020) The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J. Autoimmun.* 109, 102434.
- Yoon BR, Yoo S-J, Choi Y ho, Chung Y-H, Kim J, Yoo IS, Kang SW & Lee W-W (2014) Functional phenotype of synovial monocytes modulating inflammatory T-cell responses in rheumatoid arthritis (RA). *PLoS One* 9, e109775.
- Zulpaite R, Miknevičius P, Leber B, Strupas K, Stiegler P & Schemmer P (2021) Tryptophan Metabolism via Kynurenine Pathway: Role in Solid Organ Transplantation. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 1921.