



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

UNIVERSITE de TLEMCEEN
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

MEMOIRE

Présenté par
Messaoudi Soumia

En vue de l'obtention du
Diplôme de MASTER
En Immunologie

Thème

Calcium libre intracellulaire (If Ca⁺⁺) du monocyte dans l'immunité entraînée induite lors de l'infection par SARS-CoV2

Soutenu le 28 juillet 2021, devant le jury composé de :

Président	Mohamed Chems eddine Smahi	Université de Tlemcen
Encadrante	Benmansour Souheila Amal	Université de Tlemcen
Examinatrice	Elmezouar Chahrazed	Université de Tlemcen

Année Universitaire 2020/2021

Résumé

Résumé

Introduction : Les monocytes sont des cellules de l'immunité innée qui représentent la première ligne de défense. Ils sont impliqués dans divers processus inflammatoires en sécrétant des cytokines tels que le TNF- α et IL-6 mais ils peuvent également développer une immunité entraînée après une infection. Plusieurs travaux ont souligné le rôle clé des monocytes dans les formes graves du COVID-19.

Objectif : Evaluer le taux du Ca²⁺ intracellulaire des monocytes après exposition itérative au SARS-CoV-2 inactivé.

Matériel et méthodes : Les monocytes ont été isolés à partir de cellules mononucléées du sang périphérique de donneurs volontaires sains puis exposés au SARS-CoV-2 inactivé. Après incubation, le lysat cellulaire a été récupéré, ensuite, le taux du calcium intra-cellulaire a été mesuré.

Mots clés : Monocytes, Covid-19, Mémoire monocyttaire, Ca⁺⁺

Abstract

Background : Monocytes are innate immune cells that represent the first line of defense. They are involved in various inflammatory processes by secreting cytokines such as TNF- α and IL-6 but they can also develop a trained immunity after infection. Several studies have highlighted the key role of monocytes in severe forms of COVID-19.

Objective : Evaluate the intracellular Ca²⁺ level of monocytes after iterative exposure to inactivated SARS-CoV-2.

Materials and methods: Monocytes were isolated from mononuclear cells in the peripheral blood of healthy volunteer donors and then exposed to inactivated SARS-CoV-2. After incubation, the cell lysate was recovered, then the intracellular calcium level was measured.

Keywords : Monocytes, Covid-19, Monocyte memory, Ca⁺⁺.

ملخص

مقدمة: الخلايا الوحيدة هي خلايا مناعية فطرية تمثل خط الدفاع الأول. يشاركون في عمليات التهاجية مختلفة عن طريق إفراز السيتوكينات ولكن يمكنهم أيضاً تطوير مناعة مدربة بعد الإصابة. سلطت العديد من الدراسات الضوء على الدور الرئيسي للخلايا الوحيدة في الأشكال الحادة من الكوفيد 19

الهدف: تقييم مستوى الكالسيوم داخل الخلايا من الخلايا الوحيدة بعد التعرض المتكرر للفيروس المعطل.

المواد والطرق: تم عزل الخلايا الوحيدة من الخلايا أحادية النواة للدم المحيطي للمتبرعين المتطوعين الأصحاء ثم تعرضوا للفيروس المعطل بعد الحضانه، تمت استعادة محللة الخلية، ثم تم قياس مستوى الكالسيوم داخل الخلايا.

الكلمات المفتاحية: Monocytes ،Covid-19 ،Monocyte memory ،Ca ++.

Avant-propos

Avant-propos

En premier lieu, je remercie dieu le tout puissant de m'avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Ce travail a été réalisé au niveau du laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie (BIOMOLIM), Université de Tlemcen, sous la direction du Professeur Mourad ARIBI, qui m'a accueillie au sein de son laboratoire à qui j'adresse mes sincères remerciements.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mm Benmansour Souheila. Je la remercie pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant la préparation de ce mémoire.

Je tiens à remercier les membres du jury, d'avoir accepté d'évaluer ce travail et de me consacrer un peu de leur temps, malgré leurs obligations professionnelles.

Je tiens aussi à remercier toute l'équipe du Laboratoire BIOMOLIM et toute la promotion MASTER2 immunologie 2020/2021 et toutes les personnes qui m'ont aidée dans la réalisation de ce travail.

Je dédie ce travail à ma très chère mère, qui est mon symbole de force et de courage et sans qui je ne serais pas celle que je suis aujourd'hui et à mon cher père, à mon cher frère et mes belles sœurs.

Table des matières

Résumé	vi
Abstract	iii
Résumé en arabe	iv
Avant-propos	v
Table des matières	vi
Liste des figures	viii
Liste des tableaux	ix
Liste des abréviations	x
Introduction	1
Chapitre 1. Revue de littérature	2
1.1. COVID-19 (Coronavirus disease)	2
1.1.1. Historique et origine	2
1.1.1.1. SARS-CoV	2
1.1.1.2. MERS-CoV	2
1.1.1.3. SARS-CoV-2	2
1.1.2. Famille	3
1.1.3. Transmission	4
1.1.4. Symptômes	4
1.1.5. Diagnostique	4
1.1.6. Thérapeutique et vaccination	4
1.1.7. Structure et classification du SARS-CoV-2	5
1.1.7.1. Glycoprotéine S	5
1.1.7.2. Protéine M	5
1.1.7.3. Protéine E	6
1.1.7.4. Protéine N	6
1.1.8. Génome	7
1.1.9. Entrée et cycle de vie du virus	8
1.1.10. Réponses immunitaires innées du SARS-CoV-2	10
1.1.11. La réponse des cytokines et des chimiokines au SARS-CoV-2	11
1.2. Les monocytes	11
1.2.1. Historique	11
1.2.2. Définition	12
1.2.3. Les sous-populations des MO	12
1.2.3.1. Les monocytes classiques	12

Table des matières

1.2.3.2.	Les monocytes intermédiaires	12
1.2.3.3.	Les monocytes non classiques	12
1.2.4.	Développement des MO	13
1.2.4.1.	Facteurs de transcription contrôlant le développement des monocytes	14
1.2.5.	Différenciation	15
1.2.6.	MO et inflammation	16
1.2.7.	Implication des MO dans le COVID-19	16
1.2.8.	Mémoire immunitaire monocyttaire	17
1.2.8.1.	Modifications épigénétiques	18
1.2.8.2.	Modifications métaboliques	18
1.2.9.	Le calcium intracellulaire	19
1.2.9.1.	Libération du Ca ²⁺	19
1.2.9.2.	Absorption du Ca ²⁺	19
1.2.9.3.	Le rôle du Ca ²⁺ dans le fonctionnement des MO	20
1.2.9.4.	Génération des signaux Ca ²⁺ intracellulaires	20
1.2.9.5.	Le rôle du Ca ²⁺ dans la reprogrammation métabolique de l'immunité entraînée	21
1.3.	Problématique et objectifs	22
1.3.1.	Problématique	22
1.3.2.	Objectif	22
1.3.3.	But	22
Chapitre 2. Matériels et méthodes		23
2.1. Conception de l'étude		23
2.2. Matériels et méthodes		24
2.2.1. Culture cellulaire		24
2.2.2. Isolement des PBMCs		24
2.2.3. Isolement des monocytes		24
2.2.4. Dosage du calcium intracellulaire		24
Chapitre 3. Résultats		25
Chapitre 4. Discussion		26
Chapitre 5. Conclusion		27
Chapitre 6. Bibliographie		28

Liste des figures

Figure 1.1. Famille des coronavirus	3
Figure 1.2. Structure du COVID-19	7
Figure 1.3. Génome des bêtacoronavirus	8
Figure 1.4. Cycle de vie du SARS-CoV-2	10
Figure 2.1. Les MO humains et les fonctions des sous-ensembles	13
Figure 2.2. Voie de développement des MO	15
Figure 2.3. Génération des signaux Ca²⁺ intracellulaires	20
Figure 3.1. Organigramme de l'étude	23

Liste des tableaux

Tableau 2.1 *Les sous-populations des monocytes humains et leurs fonctions* 13

Liste des abréviations

Liste des abréviations

A

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine

Acétyl-CoA:Acétyl Co-enzyme A

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARNm : acide ribonucléique messenger

ATP : Adénine tri-phosphate

B

BCG : Bacille Calmetguerin

C

Ca²⁺ : Calcium

(Ca²⁺)_c : Calcium cytoplasmique

CCR2 : CC chemokine receptor

CCL : CC chemokine ligand

CD : Cluster of differentiation

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

cMoP : Progéniteur myéloïdes communs

CMP : Précurseurs myéloïdes communs

CoV : Coronavirus

CSFR :

CSH : Cellules souches hématopoeitiques

CXCL : Cystéine-acide aminé quelconque-cystéine ligand

D

DC : Cellules dendritiques (dendriticcell)

E

E : Enveloppe

EAE : Encéphalomyélite auto-immune experimental

G

GM-CSF:Granulocyte Macrophage colony-stimulating factor

GMP : précurseurs de granulocyte/ macrophages (granulocyte-macrophage progenitors)

Liste des abréviations

H

H3K4me3 : Tri-methylation of lysine 4 on histone H3

H-CoV-OC43 : Human coronavirus OC43

H-CoV-229 E : Human coronavirus 229E

H-CoV-HKU1 : Human coronavirus HKU1

HLA:Human leucocyte Antigen

HSC : cellule souche hématopoïétique (hematopoiese stem cell)

I

IL-1RAP : Interleukine 1 Receptor Accessory Protein

IBV:Infectious Bronchitis Virus

If Ca²⁺ : intracellular free calcium

IFN : Interféron

IL : Interleukine

IMM : monocytes/macrophages inflammatoires

iNOS:inductible nitric oxide synthase

IP3 : Inositol triphosphate

IRF : Interferon regulatory factor

K

KB : kilobase

KLF-4 : (Krüppel-like factor-4).

L

LBA:Fluide Broncho-Alvéolaire

LPS : Lipopolysaccharide

LT : Lymphocytes T

M

M : membrane

MCP : Monocyte Chemoattractant Protein-1

MERS:Middle East Respiratory Syndrome

mHLADR: monocyte Human Leucocyte Antigen-DR

MO : Monocyte

Liste des abréviations

N

N : Nucléocapside

NAD : Nicotinamide adenine dinucleotide

NADH : Nicotinamide adenine dinucleotide hydride

Nets : Neutrophil extracellular traps

NF-KB:facteur nucléaire kappa B (nuclear factor-kappa B)

NK : Natural Killer

NLRP3 : NLR family pyrin domain containing 3

Nm : nanomètre

Nod : autoimmune disease-susceptible non obese diabetic

NRP1 : Neuropiline

Nsps : non structural protein

NTD : N-terminal domain

O

OCP : Orthocresolphthalein

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF:open reading frame

P

PBMCs: cellules mononuclées du sang périphérique (peripheral blood mononuclear cells)

PBS : phosphate buffered saline

pDC: dendritic cell plasmacytoides

PE : Phycoerytherin

PIP2 : Phosphatidylinositol Biphosphate 2

PMCA : plasma membrane Ca²⁺ ATPase

PRR : Pattern recognition receptor

PU.1 : Purin Rich box-1

R

RBD : receptor-binding domain

RE : Reticulum Endoplasmique

ROS : espèces réactives de l'oxygène (reactiveoxygenspecies)

RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction

RyR : Récepteur de ryanodine

Liste des abréviations

S

S : spike

SARS:Sever Acute Respiratory Syndrome

SDRA : Le syndrome respiratoire de détresse respiratoire aigue

SERCA:Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase

SIRT 1 : sirtuin 1

SR : sérine /arginine

SR : Réticulum sarcoplasmique

T

TGF- β : facteur de croissance transformant β (trasforminggrowth factor- β)

TLR : récepteurs de type Toll (Toll-Like Receptor)

TMPRSS2 :(Transmembrane Serine Protease 2

TNF : facteur de nécrose tumorale (tumornecrosis factor)

TRP:(Transient Receptor Potential

U

UTR : untranslated region

V

Vcam: vascular cell adhesion molecul

VGC:voltage-gated Ca²⁺ channel

VIH:Human Immunodeficiency Virus

VLA : Very late activation antigen

VLP : particules virales

VRI : voies respiratoiresinférieurs

Introduction

Introduction

Le nouveau coronavirus du syndrome de détresse respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) est apparu à la fin de l'année 2019 et a provoqué une grave menace pour la santé publique. L'OMS (Organisation mondiale de la santé) a déclaré ce virus comme une pandémie mondiale (Kermali et *al.*, 2020).

Les monocytes (MO) sont les cellules les plus puissantes du système immunitaire inné et jouent un rôle essentiel contre les infections virales (Meidaninikjeh et *al.*, 2021). Après une infection, les MO pro-inflammatoires circulants migrent vers les tissus par le biais de CCR2 (cc chemiokinereceptor type 2) pour se différencier en macrophages et cellules dendritiques en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires et des espèces réactives d'oxygène (ROS), ce qui stimule la prolifération des cellules T effectrices. Les MO non-classiques éliminent les dommages tissulaires et les cellules mourantes (Auffray et *al.*, 2007 ; Saha & Geissmann, 2011). Il a été démontré que les fonctions des MO sont perturbées dans les formes graves de l'infection par SRAS-CoV-2 ainsi que la production des cytokines et des chimiokines, ce qui conduit à des réponses immunitaires inefficaces (Schulte-Schrepping et *al.*, 2020 ; Pence, 2020).

Les MO peuvent développer une mémoire immunitaire après une infection ou une vaccination, chez l'homme après une vaccination BCG (Bacille calmettguérin) les MO isolés sont capables de sécréter des cytokines jusqu'à un an après (Bekkering et *al.*, 2016 ; Kleinnijenhuis et *al.*, 2014). Dans les infections, l'hématopoïèse d'urgence peut entraîner une augmentation de la sécrétion des MO comparée à une faible production de cellules dendritiques (Pasquevich et *al.*, 2015) et de lymphocytes (Liu et *al.*, 2015) et il peut y avoir des changements dans le nombre et l'état d'activation des MO même des semaines après la destruction de l'agent infectieux. C'est l'immunité entraînée (Netea et *al.*, 2016 ; Quintin et *al.*, 2012).

Dans le MO comme dans les autres cellules phagocytaires, le calcium (Ca⁺⁺) contrôle divers processus y compris la phagocytose (Nunes & Demaux, 2010), la différenciation et la prolifération cellulaire (Hogan 2003 ; Lewis 2007 ; Hogan & Rao, 2007).

Ce travail se propose d'étudier le Ca intra-cellulaire des MO stimulés de façon itérative par le SARS-CoV-2 inactivé.

Chapitre 1. Revue de littérature

Chapitre 1. Revue de littérature

1.1. COVID-19 (Coronavirus disease 2019)

1.1.1. Historique et origine

1.1.1.1. SARS-CoV

En novembre 2002 une infection respiratoire responsable d'une pneumonie atypique a été signalée pour la première fois dans la province de Guangdong en Chine (Peng et *al.*, 2003). L'infection se présentait initialement par des difficultés respiratoires légères et une fièvre, ensuite, les patients développaient rapidement une infection sévère appelée SARS pour Sever Acute Respiratory Syndrome (Tsang et *al.*, 2003). L'agent responsable du SARS était un virus de la famille des coronavirus (CoV) ; le CoV-SRAS. L'épidémie s'est propagée à vingt-neuf pays dans le monde avec un taux de mortalité de 9,56%. Le 13 mars 2003 l'organisation mondiale de la santé (OMS) a signalé le SARS comme une alerte de publique mondiale (Anon, 2003).

1.1.1.2. MERS-CoV

Le virus a été détecté pour la première fois chez l'homme à Djeddah en Arabie Saoudite en 2012 (Zaki et *al.*, 2012). Il a été nommé Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). C'est un membre des bêta coronavirus qui est phylogénétiquement différent des autres CoV humains. L'infection commence par une atteinte légère des voies respiratoires supérieures et sa progression entraine une maladie respiratoire grave. Les patients infectés par ce virus sont atteints de pneumonie et d'insuffisance rénale (Memish et *al.*, 2013). L'OMS a déclaré plus de 2428 infections et 838 décès (Rahman & Sarkar, 2019).

1.1.1.3. SARS-CoV-2

Une pneumonie de cause non-identifiée a été déclarée à Wuhan, dans la province de Hubei, en Chine continentale (Zhu et *al.*, 2020). L'infection a été nommée 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV) par l'OMS le 7 janvier 2020 (Huang et *al.*, 2020). Puis a été renommée SARS-CoV-2 par le groupe d'étude des coronavirus du Comité international de taxonomie des virus (ICTV) le 11 février 2020 (Gorbalenya et *al.*, 2020). L'OMS a signalé le covid-19 comme une pandémie le 11 mars 2020 (Li, Wang, et *al.*, 2020). La maladie se propageait dans 216 pays avec un taux de mortalité 2,34% le 30 novembre 2020 (Ganesh et *al.*, 2021). Jusqu'au 7 mai 2021, cette pandémie a causé 156 millions cas dans le monde avec un taux de mortalité de 2,2% (Lowery et *al.*, 2021).

Chapitre 1. Revue de littérature

1.1.2. Famille

Les CoV sont membre de la famille Coronaviridae, de la sous famille des orthocoronavirinae et de l'ordre des Nidovirales (Banerjee et *al.*, 2019 ; Yang & Leibowitz, 2015). Le génome du CoV a des chaines 5' terminal et 3' terminal qui possèdent une structure de coiffe méthylée et une queue polyadénylée. Il est considéré comme le plus grand génome des virus à ARN (Acide ribonucléique) connus (Weiss & Navas-Martin, 2005). Les CoVs sont subdivisés en quatre sous- groupes : les α -CoV, les β -CoV, les γ -COVs et les δ -CoV (Yin & Wunderink, 2018). Les α et les β -CoV causent des problèmes respiratoires chez l'homme et des gastroentérites chez les animaux. Les γ et δ -CoV infectent les oiseaux et les mammifères (Li, Liu, et *al.*, 2020). Il existe sept types de CoVs humains (HCoVs), dont HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-HKU1 et HCoV-NL63 qui sont associés à des infections similaires au rhume mais ils peuvent entrainer des infections graves chez les nourrissons et les personnes âgées (Ganesh et *al.*, 2021). Le HCoV-229E et le HCoV-NL63 appartiennent au groupe des α - CoVs et les le HCoV-OC43, le HCoV-HKU1, le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2 sont des β -CoV (figure 1.1.) (Song et *al.*, 2019).

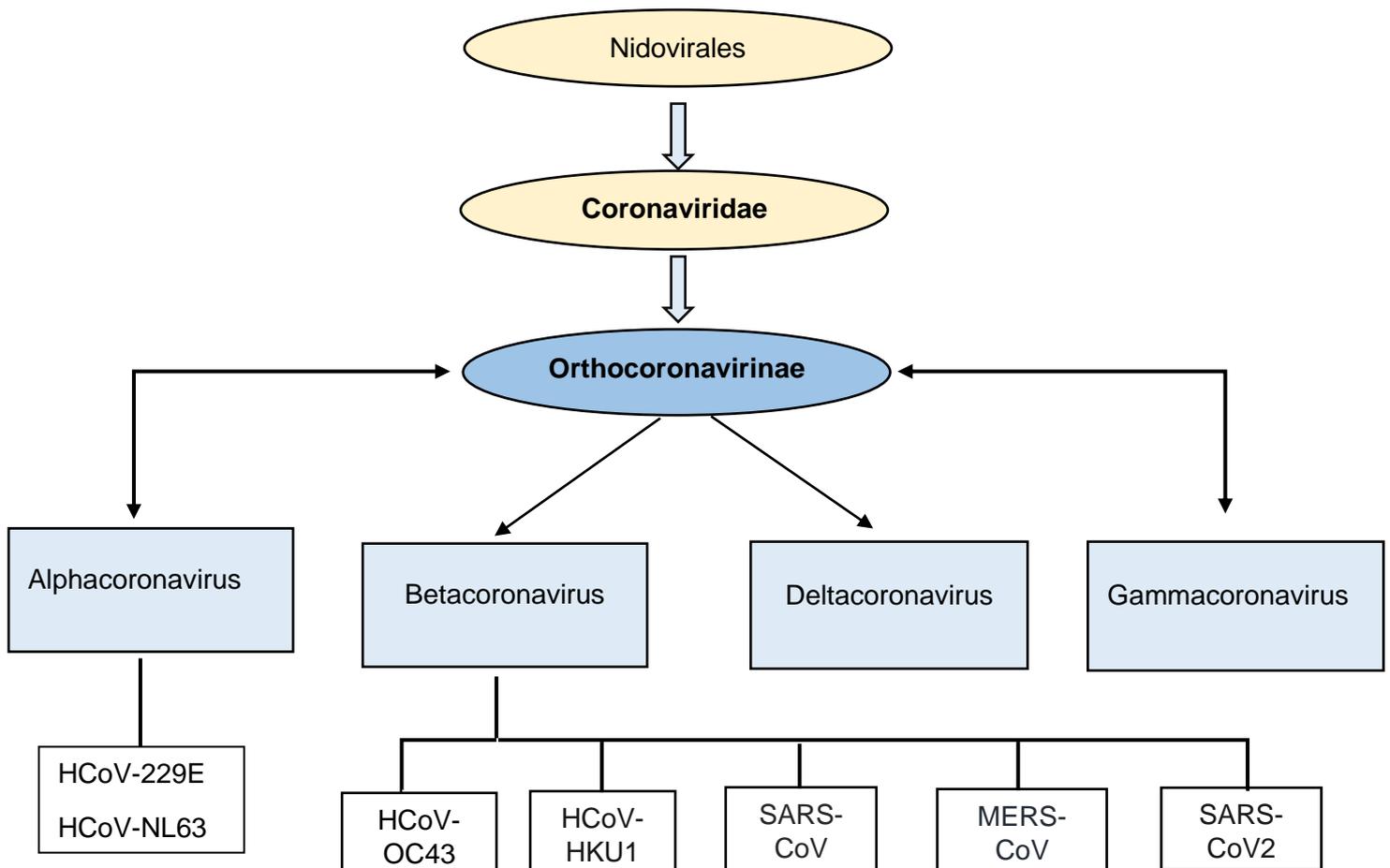


Figure 1.1. Famille des coronavirus (Hussain et *al.*, 2020)

Chapitre 1. Revue de littérature

1.1.3. Transmission

Le SARS-CoV-2 est transmis par inhalation de gouttelettes respiratoires infectieuses issues de patients infectés ou indirectement par voie orale ou fécale par contact des objets contaminés. La transmission post-natale est également possible (McIntosh, 2019).

1.1.4. Symptômes

Les signes cliniques et la gravité du Covid-19 diffèrent largement d'une personne à l'autre. Alors que certains patients restent asymptomatiques mais transmettent potentiellement le virus, d'autres développent des symptômes plus ou moins sévères (McIntosh, 2019). Les signes les plus courants sont la fièvre, la toux, la dyspnée et la fatigue (Jin et *al.*, 2020). Les patients peuvent présenter aussi des maux de tête, un écoulement nasal, un mal de gorge ou encore une perte de l'odorat ou du goût (McIntosh, 2019).

La SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aigu sévère) est une complication grave du COVID-19 qui cause des lésions alvéolaires diffuses dans les poumons. Une thrombose pulmonaire est fréquemment associée au SDRA (Gibson et *al.*, 2020).

Dans les cas mortels, une thrombose microvasculaire diffuse est observée, suggérant une microangiopathie thrombotique, et la plupart des décès dus au SDRA COVID-19 ont des signes de coagulation intravasculaire disséminée thrombotique (Gibson et *al.*, 2020).

1.1.5. Diagnostic

Plusieurs méthodes de diagnostic et de traitement ont été élaborées (Gupta, 2021). La RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) est utilisée pour détecter directement le SARS-CoV-2 par un prélèvement naso-pharyngé (Lefevre et *al.*, 2020). Les tests sérologiques permettent de détecter la production d'immunoglobulines (Ig) : IgM (infection récente), IgG (infection passée) (Lefevre et *al.*, 2020).

1.1.6. Thérapeutiques et vaccination

De très nombreux efforts ont été consentis pour développer des vaccins contre le COVID-19 (Kaur & Gupta, 2020). Les vaccins à ARNm (acide ribonucléique messenger) de Pfizer-BioNTech et de Moderna assurent une excellente protection contre le COVID-19 (Hotez et *al.*, 2021). Ainsi qu'un vaccin Sputnik V COVID-19 qui utilise un adénovirus 26 et l'adénovirus 5 comme vecteurs pour l'expression de la protéine S du SARS-CoV-2. IL montre un effet protecteur élevé dans tous les différents groupes d'âge des participants (Jones & Roy, 2021). Les vaccins utilisés par les chinois concernent l'utilisation de virus vivants atténués comme les vaccins (Sinopharm et Sinovac) (Bertholom, 2021).

Chapitre 1. Revue de littérature

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif du COVID-19. Les corticostéroïdes sont utilisés pour les patients atteints d'une forme sévère de COVID-19 (Manus, 2020), et diminuent le risque de décès chez les patients souffrants de SDRA (Song et *al.*, 2020). Les traitements anti IL-6 sembleraient être efficaces dans le traitement des formes moyennes à sévères de pneumonie COVID-19 en diminuant les niveaux d'inflammation et par conséquent les complications microvasculaires (Castelnovo et *al.*, 2021).

1.1.7. Structure et classification du SARS-CoV-2

Le terme coronavirus vient du latin couronne. Ces virus possèdent des pointes sous forme de couronne (Rabi et *al.*, 2020). Les COVs sont des virus enveloppés à ARN simple brin positif. Ils sont constitués d'une glycoprotéine spike (S), d'une protéine de membrane (M), d'une protéine d'enveloppe (E) et d'une nucléocapside (N) (figure 1.2.) (Su et *al.*, 2016).

1.1.7.1. La glycoprotéine S

La protéine S du coronavirus est une grosse protéine transmembranaire virale qui est la plus performante des protéines immunogènes au cours de l'infection et elle joue un rôle important dans la liaison du virus avec son récepteur ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) qui est nécessaire pour l'entrée du SARS-COV-2 dans les cellules qui en sont dotées comme les cellules épithéliales des voies respiratoires (Li et *al.*, 2003 ; Hoffmann et *al.*, 2020). Elle est présente à la surface du virion dans un trimère pour donner au virion la forme d'une couronne (Belouzard et *al.*, 2012). Elle est nécessaire pour le déclenchement d'une infection virale par le contact avec plusieurs récepteurs cellulaires de l'hôte et elle permet le tropisme tissulaire (Zhu et *al.*, 2018 ; Li, 2016 ; Beniac et *al.*, 2006). Cette protéine S est très abondante et elle a la capacité de déclencher la réponse immunitaire de l'hôte (Li, 2016). Les domaines des protéines S sont divisés en deux sous-unités S1 et S2 (Belouzard et *al.*, 2012). Le premier permet la liaison avec le récepteur de l'hôte et le deuxième est responsable de la fusion. S1 est composé de deux sous-domaines : le domaine N terminal (NTD) et le domaine C terminal (CTD) qui sont les domaines de liaison aux récepteurs (Li, 2016).

1.1.7.2. Protéine M

La protéine M se trouve au niveau du virion et elle donne une forme spécifique à l'enveloppe virale (Neuman et *al.*, 2011). Elle a une liaison avec la nucléocapside et joue un rôle d'organisateur centrale de l'assemblage des coronavirus (Nal et *al.*, 2005). Ces protéines possèdent une structure globale similaire au sein des différents genres mais ils sont très variés en ce qui concerne la composition des acides aminés (Arndt et *al.*, 2010). Elles comportent trois domaines transmembranaires avec une courte extrémité aminoterminal qui se trouve à

Chapitre 1. Revue de littérature

l'extérieur du virion et une extrémité carboxy-terminale à l'intérieur (Arndt et *al.*, 2010). La maintenance d'échafaudage virale se fait par l'interaction M-M (Wu et *al.*, 2020).

1.1.7.3. La protéine E

La protéine E est la plus petite des principales protéines structurales du coronavirus (Schoeman & Fielding, 2019). Elle est fortement exprimée dans la cellule infectée au cours du cycle de réplication mais toute une petite partie est intégrée à l'intérieur de l'enveloppe du virion (Venkatagopalan et *al.*, 2015). Elle joue un rôle dans l'assemblage et le bourgeonnement du CoV par sa localisation dans le réticulum endoplasmique (RE), et l'appareil de golgi (Nieto-Torres et *al.*, 2011). L'absence de cette protéine provoque une altération de la virulence des coronavirus en raison des changements dans la morphologie et le tropisme (DeDiego et *al.*, 2007), mais aussi une maturation virale déficiente. Cela prouve le rôle de la protéine E dans la synthèse et la maturation du virus (Kuo & Masters, 2003 ; Ortego et *al.*, 2007 ; Curtis et *al.*, 2002 ; Ortego et *al.*, 2002). Elle est composée d'un court domaine amino-terminal hydrophile, d'un grand domaine transmembranaire hydrophobe et d'un domaine C-terminal (Schoeman & Fielding, 2019).

1.1.7.4. La protéine N

La protéine N est polyvalente. Elle se lie au génome ARN du CoV pour constituer la nucléocapside (de Haan & Rottier, 2005) et permet l'interaction avec la protéine M qui est indispensable lors de l'assemblage du virion et augmente l'efficacité de la transcription du virus (Chang et *al.*, 2006 ; Sheikh et *al.*, 2020). Elle est impliquée dans la réponse à l'infection virale (Nal et *al.*, 2005) et joue un rôle important dans la formation du virion car son expression augmente la production des particules virales (VLP) dans quelques CoVs (Venkatagopalan et *al.*, 2015 ; Siu et *al.*, 2008 ; Boscarino et *al.*, 2008 ; Ruch & Machamer, 2011). Elle comporte trois domaines différents et très conservés : un NTD, un domaine de liaison à l'ARN (LKR) et une CTD (McBride et *al.*, 2014). Le NTD se fixe à l'extrémité 3' terminal du génome viral par des interactions électrostatiques (Fan et *al.*, 2005). Le LKR est très riche en sérine et en arginine (SR) (Hurst et *al.*, 2009) et il interagit directement avec l'ARN *in vitro* et est le responsable de la signalisation cellulaire (Stohlman et *al.*, 1988 ; You et *al.*, 2005). Il agit comme un antagoniste de l'interféron, ce qui va moduler la réponse antivirale de l'hôte (Cui et *al.*, 2015).

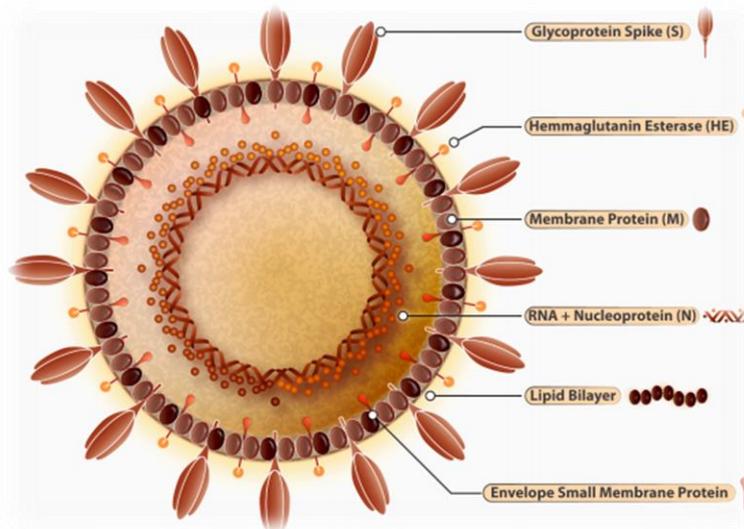


Figure 1.2. Structure du COVID-19 (Jafarzadeh et *al.*, 2020)

1.1.8. Génome

Le génome du SARS-CoV-2 a une longueur de 26 à 32 kb et un diamètre de 60 à 140nm. Il possède un nombre distinct de cadres de lecture (ORF) (Jamai Amir et *al.*, 2020). Les protéines structurales sont codées par les quatre gènes structuraux comprenant les gènes de la protéine S, de l'enveloppe E, de la membrane M et de la nucléocapside N. L'ORF1ab code pour la protéine pp1ab qui est le précurseur de 15 protéines non structurales (NSP). Le gène ORF1a code pour la protéine pp1a qui est le précurseur de 10 NSP (Wu et *al.*, 2020 ; Chen et *al.*, 2020). Le SARS-CoV-2 est proche du SARS et il est compatible à 80% par rapport aux coronavirus humains précédents (Wu et *al.*, 2020 ; Hui et *al.*, 2020 ; Li et *al.*, n.d.). Récemment, des différences entre le SARS-CoV et le SARS-CoV-2 ont été mises en évidence, notamment l'absence des protéines 8a et 3c du SARS-CoV-2 et une variabilité dans le nombre des acides aminés (figure 1.3.) (Wu et *al.*, 2020). Le SARS-CoV-2 utilise le même mécanisme d'entrée et aussi le même récepteur que le SARS-CoV (Gralinski & Menachery, 2020; Xu et *al.*, 2020).

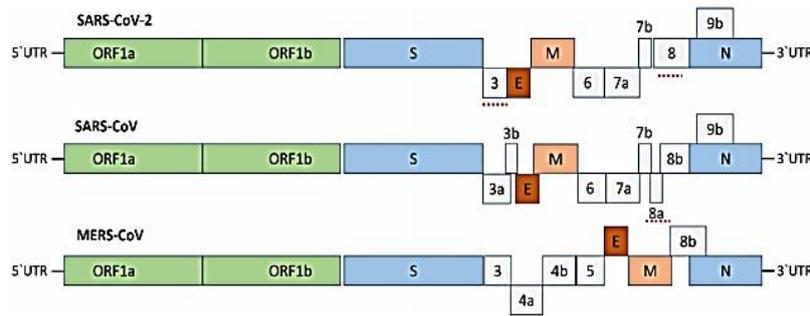


Figure 1.3. Génome des bêta-coronavirus humains (Shereen et al., 2020)

Ce génome est constitué de : la région non traduite (5'-UTR) ; en vert, c'est le cadre de lecture orf 1a-b qui code pour des protéines non structurales (nsps) nécessaires pour la réplication, en bleu, les protéines structurales comportant la protéine S, en marron, les protéines de l'enveloppe, en rose de membrane, en bleu, de la nucleocapside. Les protéines accessoires (3, 6, 7a, 7b, 8 et 9b) sont désignées en gris clair et le cadre de lecture ouvert non traduit (3'-UTR). Les éléments marqués en rouge représentent les différences entre le SARS-CoV-2 et le SARS-CoV.

1.1.9. Entrée et cycle de vie du virus

Le virus se lie au récepteur intermembranaire ACE2 qui se localise sur les cellules épithéliales et les pneumocytes de type II des voies respiratoires inférieures (VRI). Cette liaison se fait à l'aide des protéines S qui ont la forme de pointes et qui se projettent à la surface du virus (Hussain et al., 2020 ; Fehr & Perlman, 2015b). Elles utilisent la sérine protéase 2 transmembranaire en plus de l'ACE2 pour pénétrer dans la cellule hôte. Après s'être liée au domaine de liaison au récepteur (RBD) de la glycoprotéine S, elle subit des changements conformationnels qui permettent à la protéine S d'entrer dans le cytoplasme de la cellule où elle se réplique (Fehr & Perlman, 2015a ; Hussain et al., 2020). Le SARS-COV-2 se réplique par un mécanisme de synthèse continue de l'ARN mais sa transcription se fait selon un mécanisme discontinu unique dans le monde des virus à ARN. Cette transcription discontinu est régulée par différents facteurs y compris la protéine chaperonne d'ARN qui permet de maximiser l'efficacité de la transcription en parallèle à la machinerie de lecture codée par les coronavirus. Le processus de la transcription aide à la maintenance du grand génome (Sola et al., 2015).

La reconnaissance du récepteur ACE2 par le SRAS-COV-2 et les changements de conformation de la protéine S entraînent la fusion entre le virus et la membrane de la cellule hôte. La molécule TMPRSS2 est une protéase qui permet la fusion entre le virus et la membrane plasmique. Le virus entre par endocytose : La liaison entre la protéine S et l'enzyme ACE2 va provoquer une invagination de la membrane plasmique, après le virus libère l'ARN viral dans le cytoplasme où la réplication du virus a lieu (Figure 1.4.) (Fehr & Perlman, 2015b).

Chapitre 1. Revue de littérature

Le SARS-COV-2 se répliquerait dans l'épithélium olfactif de la cavité nasale et se disséminerait le long des voies respiratoires grâce à la fonction de la protéine S. La perte d'odorat ressentie par certains individus est expliquée par le locus initial de réplication (Meacci et *al.*, 2020). Le SRAS-COV-2 se diffuse jusqu'aux poumons pouvant causer une maladie pulmonaire grave, puis dans d'autres tissus (Meacci et *al.*, 2020 ; Nehme et *al.*, 2020). Cette diffusion du virus dans les tissus est le résultat de la présence des cibles sous la forme de récepteur ACE2 sur divers tissus y compris dans le système cardiovasculaire et le système nerveux central (Olwenyi et *al.*, 2020). Il a été proposé que les macrophages CD169+ situés dans la rate et les ganglions lymphatiques pouvaient agir comme des transporteurs de virus capables de maintenir la charge virale et de faciliter le développement dans les tissus (Olwenyi et *al.*, 2020).

Les mutations des séquences codant pour la protéine S expliqueraient la forte infectiosité du virus. Des mutations dans le RBD de la protéine S ont amené le virus à se lier aux récepteurs ACE2 humain avec une grande affinité par rapport au SARS-COV-1. Les futures recherches sur ce type de mutation sont indispensables pour déterminer comment le SRAS-COV-2 s'adapte à plusieurs climats et aux virus et parasites comme le paludisme, le VIH et la tuberculose. La protéine non structurale 1 (nsp1) favorise la réplication et la vie virale du SRAS-COV-2 et elle permet au virus de dominer la machinerie génomique (Olwenyi et *al.*, 2020). Ce facteur pathogène empêche l'hôte d'exprimer les interférons de type 1 (IFN-1) ce qui va induire une diminution de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité 1 (CMH1) et une diminution de la présentation antigénique et par la suite une mauvaise réponse des lymphocytes T. Les protéines virales ciblent les ubiquitines ligases et altèrent la signalisation défensive. La présence d'allèle HLA peut agir comme un médiateur de la réponse antivirale. Il a été suggéré que l'absence de l'allèle HLA-B*46 :01 pouvait être un facteur de prédisposition à l'infection mais que la présence de l'allèle HLA-B*15 :03 pourrait conduire à une protection immunitaire par les cellules T contre le SRAS-COV-2 et d'autres coronavirus (Olwenyi et *al.*, 2020). En revanche les patients atteints d'une infection grave de covid-19 ont une expression réduite de mHLA-B*15 :03 et de mHLA-DR sur les monocytes CD14⁺ circulants avec un dysfonctionnement de la réponse immunitaire (Spinetti et *al.*, 2020).

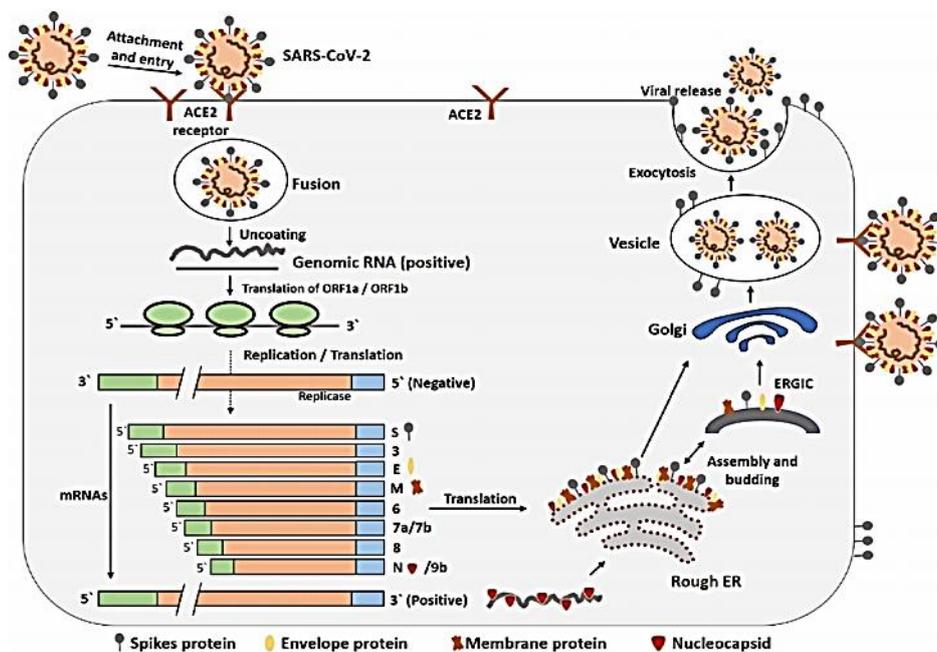


Figure 1.4. Cycle de vie du SARS-CoV-2 (Shereen et al., 2020)

Lorsque la protéine S se fixe au récepteur ACE2 le cycle commence, après cette fixation la protéine S change de conformation ce qui permet la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire par l'intermédiaire de la voie endosomale, après le virus libère l'ARN dans la cellule hôte qui est traduit par la suite en poly protéines pp1a et 1ab de la réplicase virale qui sont ensuite coupées en petits produits par le biais des protéines virales, par une transcription discontinue la polymérase génère des ARNm sous génomiques et les traduit en protéines virales pertinentes. L'ARN et les protéines virales du génome sont alors regroupés en virions dans le réticulum.

1.1.10. Réponses immunitaires innées au SARS-CoV-2

Durant l'infection par le SARS-CoV-2, les cellules de l'immunité innée sont recrutées dans les poumons comme que les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les neutrophiles. Les chimio-attractants des neutrophiles sont CXCL8, CXCL1 et CXCL2 et pour les monocytes CCL2 et CCL7 qui sont régulés à la hausse (Boudewijns et al., 2020 ; Zheng, Wong, et al., 2021). Chez les souris infectées par le SARS-CoV-2, il a été prouvé que la pénétration de ces cellules dans les poumons est un facteur qui contribue à la pathogénèse de l'infection. Les souris ayant un déficit en monocytes et en macrophages inflammatoires (IMM) ont été protégées de l'infection grave avec une meilleure réponse des cellules T spécifiques du virus (Channappanavar et al., 2016). Des recherches phénotypiques des monocytes présents dans le liquide broncho-alvéolaire (LBA) de patients covid-19 ont démontré une différenciation de ces monocytes ayant des propriétés inflammatoires qui peut être dirigée par les lymphocytes T qui expriment le GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Ces cellules sécrètent des cytokines inflammatoires tel que l'IL-6 qui participent à la pathogénèse (Chevrier et al., 2021 ; Zhou et al., 2020). Les neutrophiles

Chapitre 1. Revue de littérature

génèrent des ROS et des neutrophiles piègeurs extracellulaires (Nets). Ces Nets après une infection par le covid-19 provoquent la mort des cellules épithéliales pulmonaires in vitro (Veras et *al.*, 2020).

1.1.11. La réponse des cytokines et des chimiokines au SARS-CoV-2

Les PRR (pattern recognition receptor) reconnaissent les ARN viraux, ce qui va provoquer l'activation d'une cascade de signalisation comme la voie de NFκB (facteur nucléaire kappa B) qui aboutit à l'expression d'un grand nombre de cytokines et de chimiokines. L'activation du récepteur NOD qui contient un domaine NLRP-3 (NLR family pyrin domain containing 3) inflammasome induit le clivage et l'activation de l'IL-18 et l'IL-1β (Rodrigues et *al.*, 2021). L'infection des macrophages provenant des monocytes aboutit à une augmentation du TNF (facteur de nécrose tumoral), de l'IL-8, du CXCL10 et de l'IL-1β ce qui montre que si l'expression d'IFN est affectée dans ces cellules, la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires ne se produit pas (Zheng, Wang, et *al.*, 2021 ; Hui, Cheung, et *al.*, 2020). Les protéines du SARS-CoV-2 peuvent inhiber la voie NFκB. L'ORF9b (protéine accessoire du SARS-CoV-2) interagit avec le modulateur du NFκB (NEMO) et empêche sa poly-ubiquitination en liaison avec K63 ce qui va entraîner une perturbation de la voie de signalisation NB et bloquer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF (Wu et *al.*, 2021, p.9).

1.2. Les monocytes

1.2.1. Historique

La découverte du microscope au dix-neuvième siècle est liée aux premiers travaux sur les MO. Paul Ehrlich a divisé les globules blancs en leucocytes mononucléés, il a nommé les grands mononucléaires qui ont des noyaux sous forme de reins des cellules transitionnelles, aujourd'hui appelés les monocytes. Le mot : Monocyte a été identifié par Artur Pappenheim en 1910 (Guilliams et *al.*, 2018).

La première étude in vivo a été faite pour observer la migration des MO du sang des mammifères et leur différenciation en macrophages et a démontré que la plupart de ces cellules provenaient des monocytes (Leder, 1967).

A la fin des années 60, Ralph van Furth et ses collègues ont constaté que les précurseurs des MO sont les pro-monocytes de la moelle osseuse qui ont la capacité de se différencier en macrophages dans les tissus et qui sont reconnus par leur longévité. Ils ont désigné les macrophages comme libres ou fixes. Les macrophages fixes ont un origine monocyttaire (Bouwens et *al.*, 1986 ; van Furth et *al.*, 1972). Les macrophages apparaissent au cours du développement embryonnaire avant l'hématopoïèse définitive (Mizoguchi et *al.*, 1992 ; Naito

Chapitre 1. Revue de littérature

& Takahashi, 1991 ; Sorokin & Hoyt, 1992). Donc les macrophages qui résident dans les tissus ont la capacité d'auto-renouvellement et sont indépendantes des MO (Guilliams et *al.*, 2018).

1.2.2. Définition

Les MO sont des cellules sanguines qui représentent la première ligne de défense immunitaire (Hume et *al.*, 2002). En cas d'infection ou de lésion tissulaire, ils vont migrer vers les tissus où ils vont se différencier en macrophages et en cellules dendritiques (Yang et *al.*, 2014). Ils représentent 10% des leucocytes chez l'homme et 4% chez la souris (Ginhoux & Jung, 2014).

1.2.3. Les sous populations de MO humains

Les MO humains sont subdivisés en trois sous populations selon l'expression des CD16 et CD14 : Les MO classiques (CD14⁺⁺, CD16⁻) qui représentent 85% des MO circulants, les non classiques (CD16⁺ CD14⁻) qui constituent environ 10% et les intermédiaires (CD14⁺⁺ CD16⁺) représentant 5% (Tableau 2.1.) (Ziegler-Heitbrock et *al.*, 2010 ; Wong et *al.*, 2011).

1.2.3.1. Les MO classiques

Les MO classiques CD14⁺⁺/CD16⁻ génèrent une grande quantité d'IL-10 et une faible quantité de TNF- α en réponse aux lipopolysaccharides (LPS), donc elles ont une activité phagocytaire et peroxydasique élevée et expriment le CCR2 et CD62L (L-sélectine) en grande concentration et une faible quantité de CX3CR1 (F et *al.*, 2003 ; Cros et *al.*, 2010). Ils expriment des gènes intervenant dans l'angiogenèse, la cicatrisation et la coagulation (Figure 2.1.) (Wong et *al.*, 2011).

1.2.3.2. Les MO intermédiaires

Les MO intermédiaires humains CD14⁺⁺ CD16⁺ ont une fonction inflammatoire. Ils sécrètent de L'IL1 β et du TNF- α en réponse aux LPS (Cros et *al.*, 2010). Ils sont impliqués dans la présentation antigénique et l'activation des lymphocytes T (Wong et *al.*, 2011). Les MO classiques et intermédiaires envahissent les tissus en cas d'inflammation par une interaction entre CCR2/CCL2 et CCR5/CCL5 (Figure 2.1.) (Yang et *al.*, 2014).

1.2.3.3. Les MO non classiques

Les MO non classiques CD16⁺⁺ patrouillent la paroi des vaisseaux par le biais de l'interaction de CX3CR1/CCL3. Ce type de MO produit de l'IL-1 β et TNF- α en réponse aux molécules d'ADN et d'ARN. Ils jouent un rôle pathologique dans les maladies auto-immunes comme par exemple la polyarthrite rhumatoïde (Figure 2.1.) (Cros et *al.*, 2010).

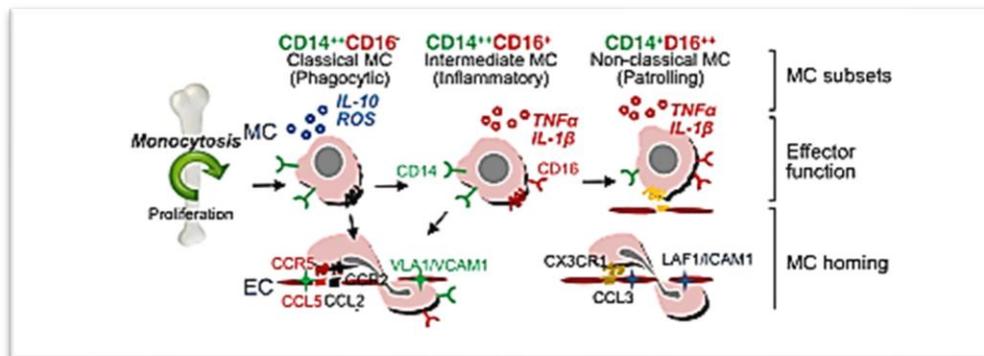


Figure 2.1. Les MO humains et les fonctions des sous-ensembles (Yang et al., 2014)

Les MO classiques ont une fonction phagocytaire, ils sécrètent des ROS et l'IL-10 lors d'un stimulus LPS. Les MO intermédiaires et non-classiques sécrètent TNF- α et L'IL- β lors d'une inflammation, les monocytes classiques et intermédiaires sont attachés aux sites inflammatoires et envahissent les tissus par une interaction CCL2/CCR2 (MCP1) ou CCR5/CCL5 de manière dépendante de VLA1/VCAM1. MO : monocytes, EC : cellules endothéliales, CCL2 : cc chemokin ligand, IL : interleukine, VCAM : vascularcelladhesionmolecul, VLA : verylate activation antigen, TNF : facteur de nécrose tumoral, LPS : lipopolysaccharide

Sous-ensemble	Marqueurs	Récepteur de chimiokines	Fonction
Humain Classiques	CD14++ CD16-	CCR2highCX3CR1low	Phagocytose
Intermédiaires	CD14++ CD16+	CCR2lowCX3CR1high	Fonction inflammatoire
Non-classiques	CD14+ CD16++	CCR2lowCX3CR1high	Un rôle patrouillant

Tableau 2.1. Les sous-populations des MO humains et leurs fonctions (Sprangers et al., 2016).

1.2.4. Développement des MO

Les MO se développent à partir des cellules souches hématopoïétiques (HSC : hematopitic stem cell) dans la moelle osseuse et la rate. Leur développement se fait par l'intermédiaire de différents précurseurs myéloïdes communs : Les précurseurs dérivés de HSC sont les précurseurs myéloïdes communs (CMP : commonmyeloidprogenitors) qui expriment le CD34 (Terry & Miller, 2014). Ces cellules donnent naissance à des granulocytes/macrophages (GMP

Chapitre 1. Revue de littérature

: granulocyte-macrophage progenitors) qui expriment des récepteurs Fcγ de CD16 et CD32 (Akashi et *al.*, 2000). Ce sous-ensemble contient les précurseurs de macrophages/cellules dendritiques (MDP : macrophage-dendritic cell progenitors) qui expriment les récepteurs de cytokines CD115 (CSF-1R/M-CSFR), CX3CR1 et Flt-3 (CD135) (Auffray et *al.*, 2009, p.3; Terry & Miller, 2014). Ces cellules donnent naissance à des MO et à des sous-ensembles des macrophages tissulaires. Les MDP se différencient en sous-ensembles des cDC (dendritic cell conventionnelles) et pDC (dendritic cell plasmacytoides) sans passer par un intermédiaire monocytaire (Geissmann et *al.*, 2008 ; Varol et *al.*, 2007 ; Auffray et *al.*, 2009). Récemment il a été identifié un progéniteur myéloïde commun des MO (cMoP) qui diffère de MDP par l'expression de CD135 (figure 2.2.) (Hettinger et *al.*, 2013).

1.2.4.1. Facteurs de transcription contrôlant le développement des MO

Les facteurs de transcription, les facteurs de croissance et les cytokines jouent un rôle important dans le développement des MO (Geissmann et *al.*, 2010 ; Chow et *al.*, 2011). Le facteur de transcription PU.1 (purine-rich box-1), IRF8 (interferon regulatory factor-8) et KLF4 (Krüppel-like factor-4) ont un rôle important dans la différenciation des MO. En l'absence de PU.1 les CSH ne génèrent pas des progéniteurs myéloïdes entraînant la perte des MO et la plupart des sous-ensembles de DC (Terry & Miller, 2014).

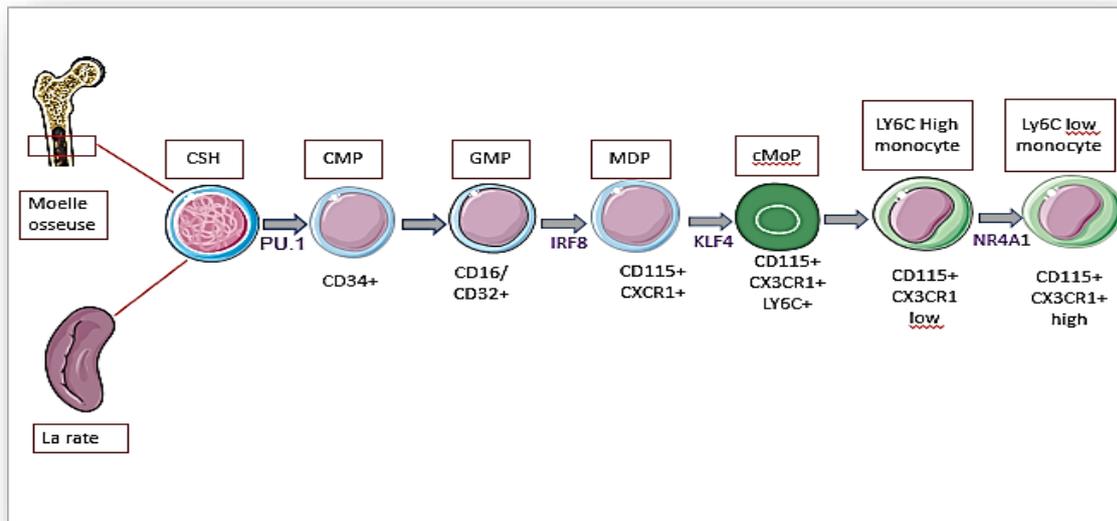


Figure 2.2. Voies de développement des MO (Terry & Miller, 2014).

Les MO sont dérivés des HSC dans la moelle osseuse par l'intermédiaire de plusieurs précurseurs myéloïdes. HSC donnent naissance à des cellules CMP CD34+, ensuite ces cellules donnent naissance à des cellules CD34+CD16/32+ GMP. Une population de ces précurseurs exprime ainsi CD115, CX3CR1 et flt-3, appelé MDP. Un précurseur de MO récemment identifié en aval du MDP perd l'expression de flt-3 et augmente la régulation du Ly6C, connu sous le nom cMoP. Cette cellule donne naissance à des MO Ly6Chi, qui se différencient en monocytes Ly6Clo. HSC : cellules souches hématopoïétiques (hématopoïetic stem cells), CMP : précurseurs myéloïdes communs (commonmyeloidprogenitors), GMP : précurseurs de granulocyte/ macrophages (granulocyte-macrophage progenitors), MDP : précurseur de macrophages/cellules dendritique (macrophage-dendriticcellprogenitors), PU.1 (purine-rich box-1), IRF8 (interferonregulatory factor-8) et KLF4 (Krüppel-like factor-4).

1.2.5. Différenciation

Les MO se différencient en macrophages et cellules dendritiques à partir du progéniteur Macrophages-DC (MDP) qui se trouve dans la moelle osseuse. Il existe deux populations majeures : CX3CR1 high, CCR2 low, Ly6C- et CX3CR1 low, CCR2 high, Ly6C+. Les Ly6C+ sortent de la moelle osseuse et rejoignent la circulation sanguine par une migration guidée par des signaux dépendants de CCR2 (Sunderkötter et al., 2004). Ils vont se différencier en MO Ly6C- (Hristov & Weber, 2011). Le MO Ly6C+ est le précurseur indispensable pour la génération et le contrôle de la durée de vie du MO Ly6C- dans la moelle osseuse, le sang et la rate (Liu et al., 2019).

Pour la différenciation des MO humains, les MO classiques CD14++ sortent de la moelle osseuse et se différencient ensuite en MO intermédiaires CD14++ CD16+ puis en MO non classiques CD14+ CD16++ dans le sang périphérique (Zawada et al., 2012).

Chapitre 1. Revue de littérature

1.2.6. MO et inflammation

Les MO sont recrutés sur les sites d'inflammation en tant que partie de la réponse immunitaire protectrice de l'hôte. Les MO se différencient en macrophages et cellules dendritiques inflammatoires en réponse à l'interféron gamma (IFN- γ) sécrété par les cellules NK (Askenase et *al.*, 2015). Au cours des premières heures d'un infarctus du myocarde, les MO classiques et leur déplacement de la moelle osseuse sont régulés par CCR2/CCL2 (MCP1) et CCL7 (MCP3) (Jung et *al.*, 2015). Ils déclenchent une réponse immunitaire efficace par la production des cytokines pro-inflammatoires y compris IL-1 β et TNF- α , en plus ils assurent la digestion de la matrice extracellulaire et des cellules mortes (Thiesen et *al.*, 2014). Ils activent les cellules NK par la production de l'IL-18 (Serti et *al.*, 2014). Après quelques jours l'inflammation aiguë, les MO commencent à diminuer pour leur remplacement par les MO intermédiaires et non classiques. Les MO non classiques se regroupent dans les tissus lésés et favorisent l'angiogenèse et la fibrose (Ghattas et *al.*, 2013 ; Yang et *al.*, 2014) par la sécrétion d'IL-10 et TGF- β (cytokines anti inflammatoires) (Morias et *al.*, 2015).

Le rôle des MO pro-inflammatoires est bien étudié dans les maladies auto-immunes comme dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). Des études ont été faites sur des souris déficientes en CCR2 qui ne possèdent pas la plus grande partie des MO classiques circulants et ont démontré que ces souris sont résistantes à toute induction d'EAE (Fife et *al.*, 2000).

1.2.7. Implication des MO dans le COVID 19

Les MO du sang périphérique sont des cellules essentielles pour contrôler correctement les agents infectieux notamment les virus (Parihar et *al.*, 2010). Il a été démontré que les fonctions des MO sont perturbées dans les formes graves de l'infection par SARS-CoV-2 ainsi que la production des cytokines et des chimiokines, ce qui conduit à des réponses immunitaires inefficaces (Schulte-Schrepping et *al.*, 2020 ; Pence, 2020). Les modifications du nombre des MO au cours de l'infection par le COVID-19 dépendent du stade de la maladie. Les analyses par la cytométrie en flux ont prouvé que le nombre de MO sanguins ne change pas alors que leur taille devient plus grande. Néanmoins une étude réalisée par Paliogiannis a montré que leur nombre diminue dans le sang des patients COVID-19 (Paliogiannis et *al.*, 2020). De plus, d'autres études ont révélé que dans les stades sévères de la maladie, le phénotype de MO circulants se caractérise par des MO inflammatoires CD14+, CD16+ qui ont une activité inflammatoire en produisant de l'IL-6 chez les patients COVID-19 admis en soin intensifs (McKechnie & Blish, 2020).

Les MO infectés par le SARS-CoV-2 se caractérisent également par des modifications dans l'expression des gènes liés à l'immunité. Les cytokines pro-inflammatoires telles que GM-CSF,

Chapitre 1. Revue de littérature

IL-6 et TNF- α , provoquent la différenciation des MO en macrophages (Jafarzadeh et *al.*, 2020). Le traitement des MO par la protéine S virale entraîne une augmentation de la sécrétion de MIP-1 β , IL-1 β , IL-6 et TNF- α à médiation NF κ B activé par TLR-2 et attire les neutrophiles, les MO, les cellules NK, les cellules T et B au site de l'infection pour développer une réponse immunitaire initiale (Dosch et *al.*, 2009).

Les MO pro-inflammatoires sont des médiateurs clés de la réponse hyper-inflammatoire du SARS-CoV-2 et sont impliqués dans la tempête des cytokines observée pendant cette infection. Une infiltration de macrophage dérivés de MO a été révélée chez les patients atteints de formes sévères de SARS-CoV-2, et une forte augmentation des TCD8+ chez les patients qui ont des formes légères ce qui suggère qu'une réponse immunitaire adaptative efficace est associée à un contrôle performant de l'infection par le SRAS-CoV-2 (Gomez-Rial et *al.*, 2020).

La réplication virale est accompagnée d'une signalisation retardée de L'IFN-I qui favorise l'accumulation des MO pro-inflammatoires qui s'infiltrent à partir du sang entraînant une tempête de cytokines et une absence de réponse cellulaire T spécifique au virus (Gomez-Rial et *al.*, 2020). L'infection des MO primaires par le virus entraîne une production aberrante de médiateurs pro-inflammatoires et une activation cellulaire. Cette observation suggère que les MO/Macrophages jouent le rôle de vecteurs pour la dissémination virale vers d'autres tissus (Desforges et *al.*, 2007 ; Zhou et *al.*, 2014).

1.2.9. Mémoire immunitaire monocytaire

La mémoire de l'immunité innée ou encore connue sous le nom d'immunité entraînée (Van Splunter et *al.*, 2018) a été découverte récemment chez les invertébrés et les plantes qui sont dépourvus de système immunitaire adaptatif. Plusieurs études ont démontré que les cellules de l'immunité innée ont des propriétés adaptatives à la suite d'une infection ou d'une vaccination. Au cours de la dernière décennie, il a été démontré que les MO sont capables de développer un phénotype pro-inflammatoire à long terme suite à une première stimulation ce qui correspond à une mémoire immunitaire de facto (Kleinnijenhuis et *al.*, 2012 ; Quintin et *al.*, 2012). Après le contact des MO humains pendant 24 heures avec des micro-organismes tels que le Bacille de Calmette-Guérin (BCG) et le β -glucane, la sécrétion des cytokines augmente par rapport aux cellules non exposées aux agents ce qui est considéré comme un indicateur de l'immunité entraînée. Chez l'homme après une vaccination par le BCG, les MO isolés sont capables de sécréter des cytokines jusqu'à un an après (Bekkering et *al.*, 2016 ; Kleinnijenhuis et *al.*, 2014). Chez des souris atteintes d'immunodéficiences combinées sévères (pas de cellules T et B), la vaccination par le BCG empêche la mortalité par une infection à *Candida albicans* ce qui s'explique par la conservation de l'immunité entraînée (Kleinnijenhuis et *al.*, 2012). L'immunité entraînée protège l'hôte contre les futures infections. Chez les nouveau-nés, la

Chapitre 1. Revue de littérature

vaccination par le BCG assure une protection contre diverses infections sévères et non pas seulement contre la tuberculose (Benn et *al.*, 2013).

La persistance de La production accrue de cytokines, qui est une caractéristique de l'immunité entraînée ; pendant plusieurs mois (une durée plus longue que la demi-vie des MO) a poussé les chercheurs à étudier les cellules progénitrices myéloïdes de la moelle osseuse. Chez des sujets en bonne santé, la vaccination par le BCG entraîne une reprogrammation fonctionnelle et transcriptionnelle inflammatoire des cellules souches hématopoïétiques mesurée après 90 jours de la vaccination (Cirovic et *al.*, 2020).

Cette mémoire est régulée par deux principaux processus : La reprogrammation épigénétique et métabolique (Riksen & Netea, 2021).

1.2.9.1. Modifications épigénétiques dans l'immunité entraînée

La méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les effets des ARN non codants permettent la régulation de la transcription des gènes sans causer une altération dans la séquence de l'ADN (van der Heijden et *al.*, 2018).

L'ajout d'un groupement méthyle ou acétyle régule l'accessibilité des régions promotrices et amplificatrices à la machinerie de transcription ce qui peut modifier les résidus lysine des Histones comme la tri-méthylation de la lysine 4 de l'histone 3 (H3K4me3). Ces modifications sont le plus souvent liées à une chromatine active ouverte comme H3K27ac qui caractérise les promoteurs actifs (Saeed et *al.*, 2014). Et sont écrites et supprimées par des enzymes épigénétiques (les méthyltransférases, diméthylase, acétylase et désacétylases) ce qui permet de les modifier par des médicaments ciblant ces enzymes. Ces modifications d'histones ne sont que partiellement éliminées après l'arrêt du stimulus d'entraînement ce qui provoque un enrichissement des promoteurs de ces cytokines en H3K4me3 et des amplificateurs en H3K4me1. Cela entraîne un recrutement plus rapide des facteurs de transcription après un deuxième stimulus (Riksen & Netea, 2021).

1.2.9.2. Les modifications métaboliques

Les voies métaboliques les plus importantes pour les cellules immunitaires sont la glycolyse, la voie des pentoses phosphates et le cycle de l'acide tricarboxylique. Ces voies produisent de l'énergie sous forme d'ATP. Elles régulent la signalisation intracellulaire et la biosynthèse en produisant des éléments constitutifs macromoléculaires. Elles régulent les programmes épigénétiques par la disposition des métabolites intermédiaires permettant soit de servir de substrats aux enzymes épigénétiques. Par exemple l'Acétyl-CoA est un coactivateur principal des acétyles transférases entraînant des changements spécifiques dans l'acétylation des

Chapitre 1. Revue de littérature

histones des gènes participant dans les réponses immunitaires innées (van der Heijden et *al.*, 2018 ; Netea et *al.*, 2020).

Arts et *al.* ont effectué récemment un séquençage de l'ARN et une analyse complète du métabolome intracellulaire à des moments différents dans les MO humains isolés entraînés par le bêta-glucane. Après 24h d'exposition les profils d'expression de l'ARN des enzymes métaboliques étaient différents de ceux des MO témoins. De même, les données sur le métabolome ont révélé une petite différence après 4h et 24h. Au 6^{ème} jour le métabolome intracellulaire des cellules entraînées au β -glucane était nettement différent (Arts et *al.*, 2016).

1.2.10. Le calcium intracellulaire

Le calcium (Ca^{2+}) est un second messager qui joue un rôle important dans presque toutes les cellules du système immunitaire y compris les MO (Oh-hora & Rao, 2008). Les signaux Ca^{2+} permettent de contrôler la différenciation, la prolifération et l'apoptose (Hogan, 2003 ; Lewis, 2007 ; Hogan & Rao, 2007).

1.2.10.1. Libération du Ca^{2+}

La concentration du Ca^{2+} libre intracellulaire diffère en fonction de sa localisation. Les principaux réservoirs intracellulaires sont le réticulum sarcoplasmique et endoplasmique (Pozzan et *al.*, 1994). Les ions Ca^{2+} passent dans le cytoplasme par deux types de canaux : Les IP3R et les récepteurs de ryanodine (RyRs). Il existe trois isoformes de IP3R (IP3R1, IP3R2 and IP3R3) et trois isoformes de RyRs (RyR1, RyR2 and RyR3) (Missiaen et *al.*, 2000). Les IP3R et les RyRs sont deux complexes protéiques membranaires multimériques avec des protéines kinases et phosphatases, la calmoduline et autres (MacKrell, 1999). Les RyRs participent dans le processus excitation/contraction dans le muscle squelettique (Xu et *al.*, 1998).

1.2.10.2. Absorption du Ca^{2+}

Dans des conditions homéostatiques, la même quantité de Ca^{2+} libérée doit être réaccumulée par les réserves intracellulaires de Ca^{2+} . Le Ca^{2+} est capté par la pompe sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA) (Lytton et *al.*, 1992).

L'appareil de golgi accumule le Ca^{2+} et le libère en réponse à l'IP3. Donc l'appareil de golgi est considéré comme un véritable réservoir sensible à l'IP3 (Missiaen et *al.*, 2000).

Chapitre 1. Revue de littérature

1.2.10.3. Le rôle de Ca²⁺ dans le fonctionnement des MO

Les modifications dans la concentration du Ca²⁺ cytosolique est indispensable pour la réponse des MO aux stimuli pro-inflammatoires tels que les chimiokines, la production des cytokines, la phagocytose et la chimiotaxie. La dynamique du Ca²⁺ est altérée dans le cas de la formation des cellules spumeuses au cours de l'athérosclérose (Belhassena et *al.*, 2020).

1.2.10.4. Génération des signaux Ca²⁺ intracellulaires

Les ions qui contrôlent l'activité de la cellule peuvent être apportés au cytosol à partir l'espace extracellulaire ou des réserves intracellulaires (Figure 2.4.) (Missiaen et *al.*, 2000).

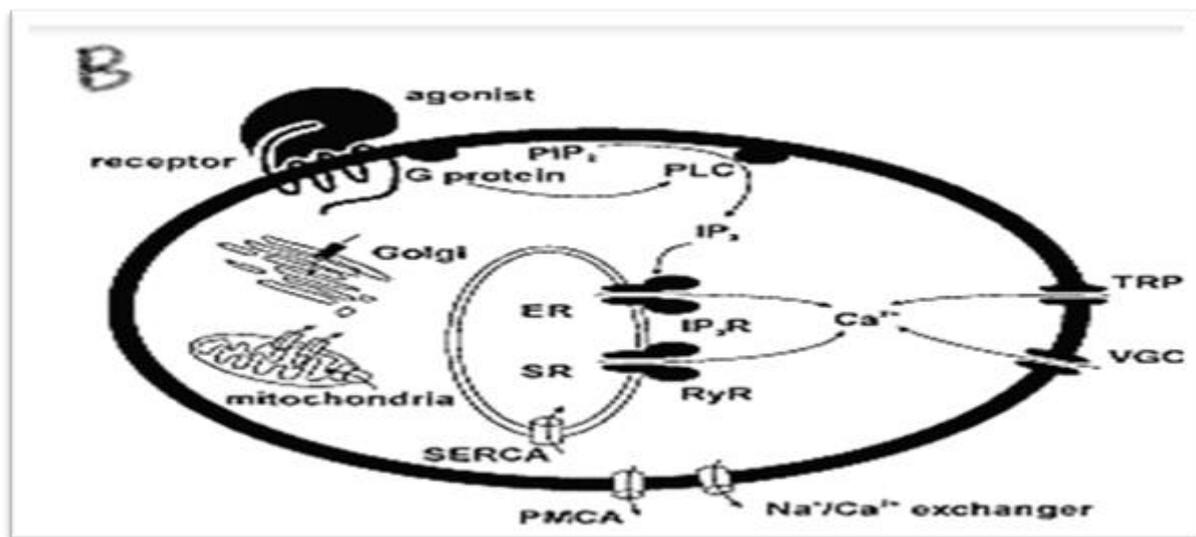


Figure 2.3. Génération des signaux Ca²⁺ intracellulaires (Missiaen et *al.*, 2000).

Les ions Ca²⁺ nécessaires pour contrôler l'activité de la cellule peuvent être fournis au cytosol à partir des réserves intracellulaires de Ca²⁺ ou de l'espace extracellulaire. Le Ca²⁺ est libéré par le réticulum endoplasmique (RE) ou le réticulum sarcoplasmique (SR) par deux types de canaux Ca²⁺ : les récepteurs inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃R) et les récepteurs ryanodine (RyR). L'IP₃ est séparé de son précurseur PIP₂ lorsque les récepteurs de surface des cellules sont activés par des agonistes extracellulaires. Le Ca²⁺ est absorbé dans le réticulum sarco- et endoplasmique par les pompes SERCA pompes à Ca²⁺. Les mitochondries accumulent le Ca²⁺ par un uniporteur et le libèrent par une pompe Na⁺ dépendante, Et le libèrent par un mécanisme d'efflux dépendant et indépendant du Na⁺. Le Golgi peut également accumuler du Ca²⁺. Le Ca²⁺ extracellulaire peut entrer dans la cellule via les canaux Ca²⁺ dépendant du voltage (VGC) ou les canaux TRP. Certains de ces derniers canaux sont contrôlés par l'état de remplissage des réserves de Ca²⁺, mais la nature du signal d'activation des canaux TRP est inconnue. D'autres voies d'entrée du Ca²⁺, pour lesquelles aucune pathologie n'est connue à ce jour, ne sont pas représentées. L'influx de Ca²⁺ extracellulaire est équilibré par l'extrusion du Ca²⁺ hors de la cellule par les pompes PMCA Ca²⁺ et par les pompes Na⁺/Ca²⁺.

Chapitre 1. Revue de littérature

1.2.10.5. Le rôle du Ca²⁺ dans la reprogrammation métabolique de l'immunité entraînée :

L'activation de la signalisation de la dectine 1 médiée par le β -Glucan déclenche également un influx de calcium, qui entraîne la déphosphorylation du facteur nucléaire des cellules T activées (NFAT) qui permet sa translocation dans le noyau où il peut se lier à l'ADN et activer la transcription des gènes. Cela facilite l'accessibilité de l'ADN à la machinerie transcriptionnelle, aux éléments régulateurs des gènes et aux longs ARN non codants spécifiques, favorisant et facilitant une transcription génique améliorée lors d'une stimulation secondaire des cellules (Netea et *al.*, 2020).

Chapitre 1. Revue de littérature

1.3. Problématique et objectif

1.3.1. Problématique

Le MO est une cellule clé de l'immunité innée notamment dans la défense contre les virus. Plusieurs travaux ont démontré que les formes sévères du COVID-19 s'accompagnaient d'une réponse immunitaire inadéquate impliquant les MO. Le MO joue également un rôle dans l'immunité entrainée. Dans cette optique on a proposé d'étudier l'effet de la stimulation par un antigène viral inactivé sur la réponse immunitaire du monocyte, et particulièrement sur la concentration du Ca intracellulaire.

1.3.2. Objectif

Evaluer le taux du Ca²⁺ intracellulaire des monocytes après exposition itérative à l'antigène viral inactivé.

1.3.3. But

Démontrer que l'exposition du monocyte à un virus inactivé provoque une immunité entrainée.

Chapitre 5. Conclusion

Chapitre 5. Conclusion

Les monocytes ayant pour fonction de détruire certains types de virus et bactéries afin de protéger l'organisme contre le développement des infections.

L'immunité entraînée confère aux cellules de l'immunité innée une mémoire non spécifique à longue durée. Parmi les cellules qui sont entraînés sont les MO. Il est intéressant d'étudier le rôle des MO dans l'immunité entraînée au cours d'une infection SARS-CoV-2.

Chapitre 6. Bibliographie

Chapitre 6. Bibliographie

A

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.

Anon (2003) Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Wkly Epidemiol Rec* 78, 81–83.

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 Metab* 24, 807–819.

Askenase MH, Han S-J, Byrd AL, Morais da Fonseca D, Bouladoux N, Wilhelm C, Konkel JE, Hand TW, Lacerda-Queiroz N, Su X, Trinchieri G, Grainger JR & Belkaid Y (2015) Bone-Marrow-Resident NK Cells Prime Monocytes for Regulatory Function during Infection. *Immunity* 42, 1130–1142.

Auffray C, Fogg D, Garfa M, Elain G, Join-Lambert O, Kayal S, Sarnacki S, Cumano A, Lauvau G & Geissmann F (2007) Monitoring of Blood Vessels and Tissues by a Population of Monocytes with Patrolling Behavior. *Science* 317, 666–670.

Auffray C, Fogg DK, Narni-Mancinelli E, Senechal B, Trouillet C, Saederup N, Leemput J, Bigot K, Campisi L, Abitbol M, Molina T, Charo I, Hume DA, Cumano A, Lauvau G & Geissmann F (2009) CX3CR1⁺ CD115⁺ CD135⁺ common macrophage/DC precursors and the role of CX3CR1 in their response to inflammation. *J Exp Med* 206, 595–606.

B

Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M & Mossman K (2019) Bats and Coronaviruses. *Viruses* 11, 41.

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.

Chapitre 6. Bibliographie

Belhassena I, Nouari W, Messaoud A, Nouar M, Brahimi M, Lamara S-AC & Aribi M (2020) Aspirin enhances regulatory functional activities of monocytes and downregulates CD16 and CD40 expression in myocardial infarction autoinflammatory disease. *International Immunopharmacology* 83, 106349.

Belouzard S, Millet JK, Licitra BN & Whittaker GR (2012) Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. *Viruses* 4, 1011–1033.

Benghalem I, Meziane W, Hadjidj Z, Ysmail-Dahlouk L, Belamri A, Mouhadjer K & Aribi M (2017) High-density lipoprotein immunomodulates the functional activities of macrophage and cytokines produced during ex vivo macrophage-CD4 + T cell crosstalk at the recent-onset human type 1 diabetes. *Cytokine* 96, 59–70.

Beniac DR, Andonov A, Grudeski E & Booth TF (2006) Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. *Nat Struct Mol Biol* 13, 751–752.

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

Bertholom C (2021) Les vaccins Covid-19 : où en est-on ? *Option/Bio* 32, 18–19.

Boscarino JA, Logan HL, Lacny JJ & Gallagher TM (2008) Envelope protein palmitoylations are crucial for murine coronavirus assembly. *J Virol* 82, 2989–2999.

Boudewijns R, Thibaut HJ, Kaptein SJF, Li R, Vergote V, Seldeslachts L, Van Weyenbergh J, De Keyzer C, Bervoets L, Sharma S, Liesenborghs L, Ma J, Jansen S, Van Looveren D, Vercruyse T, Wang X, Jochmans D, Martens E, Roose K, De Vlieger D, Schepens B, Van Buyten T, Jacobs S, Liu Y, Martí-Carreras J, Vanmechelen B, Wawina-Bokalanga T, Delang L, Rocha-Pereira J, Coelmont L, Chiu W, Leyssen P, Heylen E, Schols D, Wang L, Close L, Matthijnssens J, Van Ranst M, Compennolle V, Schramm G, Van Laere K, Saelens X, Callewaert N, Opdenakker G, Maes P, Weynand B, Cawthorne C, Vande Velde G, Wang Z, Neyts J & Dallmeier K (2020) STAT2 signaling restricts viral dissemination but drives severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters. *Nat Commun* 11, 5838.

Bouwens L, Baekeland M & Wisse E (1986) Cytokinetic Analysis of the Expanding Kupffer-Cell Population Inrat Liver. *Cell Proliferation* 19, 217–226.

C

Castelnovo L, Tamburello A, Lurati A, Zaccara E, Marrazza MG, Olivetti M, Mumoli N, Mastroiacovo D, Colombo D, Ricchiuti E, Viganò P, Paola F & Mazzone A (2021) Anti-IL6 treatment of serious COVID-19 disease: A monocentric retrospective experience. *Medicine (Baltimore)* 100, e23582.

Chapitre 6. Bibliographie

Chang C, Sue S-C, Yu T, Hsieh C-M, Tsai C-K, Chiang Y-C, Lee S, Hsiao H, Wu W-J, Chang W-L, Lin C-H & Huang T (2006) Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J Biomed Sci* 13, 59–72.

Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK & Perlman S (2016) Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host & Microbe* 19, 181–193.

Chen Y, Liu Q & Guo D (2020) Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 92, 418–423.

Chevrier S, Zurbuchen Y, Cervia C, Adamo S, Raeber ME, de Souza N, Sivapatham S, Jacobs A, Bachli E, Rudiger A, Stüssi-Helbling M, Huber LC, Schaer DJ, Nilsson J, Boyman O & Bodenmiller B (2021) A distinct innate immune signature marks progression from mild to severe COVID-19. *Cell Reports Medicine* 2, 100166.

Chow A, Brown BD & Merad M (2011) Studying the mononuclear phagocyte system in the molecular age. *Nat Rev Immunol* 11, 788–798.

Cirovic B, de Bree LCJ, Groh L, Blok BA, Chan J, van der Velden WJFM, Bremmers MEJ, van Crevel R, Händler K, Picelli S, Schulte-Schrepping J, Klee K, Oosting M, Koeken VACM, van Ingen J, Li Y, Benn CS, Schultze JL, Joosten LAB, Curtis N, Netea MG & Schlitzer A (2020) BCG Vaccination in Humans Elicits Trained Immunity via the Hematopoietic Progenitor Compartment. *Cell Host & Microbe* 28, 322-334.e5.

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 L, Wang H, Ji Y, Yang J, Xu S, Huang X, Wang Z, Qin L, Tien P, Zhou X, Guo D & Chen Y (2015) The Nucleocapsid Protein of Coronaviruses Acts as a Viral Suppressor of RNA Silencing in Mammalian Cells. *J Virol* 89, 9029–9043.

Curtis KM, Yount B & Baric RS (2002) Heterologous gene expression from transmissible gastroenteritis virus replicon particles. *J Virol* 76, 1422–1434.

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.

Chapitre 6. Bibliographie

Desforges M, Miletti TC, Gagnon M & Talbot PJ (2007) Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus Research* 130, 228–240.

Dosch SF, Mahajan SD & Collins AR (2009) SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF- κ B pathway in human monocyte macrophages in vitro. *Virus Research* 142, 19–27.

F

F G, S J & Dr L (2003) Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity* 19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12871640/> [Accessed April 18, 2021].

Fan H, Ooi A, Tan YW, Wang S, Fang S, Liu DX & Lescar J (2005) The nucleocapsid protein of coronavirus infectious bronchitis virus : crystal structure of its N-terminal domain and multimerization properties. *Structure* 13, 1859–1868.

Fehr AR & Perlman S (2015a) Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 1282, 1–23.

Fehr AR & Perlman S (2015b) Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In H. J. Maier, E. Bickerton, & P. Britton, eds. *Coronaviruses. Methods in Molecular Biology*. New York, NY : Springer New York, pp.1–23. Available at : http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2438-7_1 [Accessed July 1, 2021].

Fife BT, Huffnagle GB, Kuziel WA & Karpus WJ (2000) Cc Chemokine Receptor 2 Is Critical for Induction of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Journal of Experimental Medicine* 192, 899–906.

Van Furth R, Cohn ZA, Hirsch JG, Humphrey JH, Spector WG & Langevoort HL (1972) [Mononuclear phagocytic system : new classification of macrophages, monocytes and of their cell line]. *Bull World Health Organ* 47, 651–658.

G

Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M, Manikandan N, Nagaraj J, Santhakumar A, Elangovan A & Malik YS (2021) Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS : An updated overview of current knowledge and future perspective. *Clinical Epidemiology and Global Health* 10, 100694.

Chapitre 6. Bibliographie

Geissmann F, Auffray C, Palframan R, Wirrig C, Ciocca A, Campisi L, Narni-Mancinelli E & Lauvau G (2008) Blood monocytes : distinct subsets, how they relate to dendritic cells, and their possible roles in the regulation of T-cell responses. *Immunol Cell Biol* 86, 398–408.

Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M & Ley K (2010) Development of Monocytes, Macrophages, and Dendritic Cells. *Science* 327, 656–661.

Ghaffar A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GYH & Shantsila E (2013) Monocytes in Coronary Artery Disease and Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 62, 1541–1551.

Gibson PG, Qin L & Pua SH (2020) COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS) : clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust* 213, 54-56. e1.

Ginhoux F & Jung S (2014) Monocytes and macrophages : developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol* 14, 392–404.

Gitelman HJ (1967) An improved automated procedure for the determination of calcium in biological specimens. *Analytical Biochemistry* 18, 521–531.

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.

Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber C, Leontovich AM, Neuman BW, Penzar D, Perlman S, Poon LLM, Samborskiy D, Sidorov IA, Sola I & Ziebuhr J (2020) Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group, *Microbiology*. Available at: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.07.937862> [Accessed May 23, 2021].

Gralinski LE & Menachery VD (2020) Return of the Coronavirus : 2019-nCoV. *Viruses* 12, E135.

Guilliams M, Mildner A & Yona S (2018) Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes. *Immunity* 49, 595–613.

Gupta P (2021) A review: Epidemiology, pathogenesis and prospect in developing vaccines for novel Coronavirus (COVID-19). *Indian Journal of Tuberculosis* 68, 92–98.

de Haan CAM & Rottier PJM (2005) Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Adv Virus Res* 64, 165–230.

Chapitre 6. Bibliographie

van der Heijden CDCC, Noz MP, Joosten LAB, Netea MG, Riksen NP & Keating ST (2018) Epigenetics and Trained Immunity. *Antioxidants & Redox Signaling* 29, 1023–1040.

H

Hettinger J, Richards DM, Hansson J, Barra MM, Joschko A-C, Krijgsveld J & Feuerer M (2013) Origin of monocytes and macrophages in a committed progenitor. *Nat Immunol* 14, 821–830.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A, Müller MA, Drosten C & Pöhlmann S (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271-280.e8.

Hogan PG (2003) Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT. *Genes & Development* 17, 2205–2232.

Hogan PG & Rao A (2007) Dissecting ICRAC, a store-operated calcium current. *Trends in Biochemical Sciences* 32, 235–245.

Hotez PJ, Nuzhath T, Callaghan T & Colwell B (2021) COVID-19 vaccine decisions: considering the choices and opportunities. *Microbes and Infection* 23, 104811.

Hristov M & Weber C (2011) Differential role of monocyte subsets in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 106, 757–762.

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. *The Lancet* 395, 497–506.

Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, Ippolito G, Mchugh TD, Memish ZA, Drosten C, Zumla A & Petersen E (2020) The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 91, 264–266.

Hui KPY, Cheung M-C, Perera RAPM, Ng K-C, Bui CHT, Ho JCW, Ng MMT, Kuok DIT, Shih KC, Tsao S-W, Poon LLM, Peiris M, Nicholls JM & Chan MCW (2020) Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 8, 687–695.

Chapitre 6. Bibliographie

Hume DA, Ross IL, Himes SR, Sasmono RT, Wells CA & Ravasi T (2002) The mononuclear phagocyte system revisited. *J Leukoc Biol* 72, 621–627.

Hurst KR, Koetzner CA & Masters PS (2009) Identification of In Vivo-Interacting Domains of the Murine Coronavirus Nucleocapsid Protein. *Journal of Virology* 83, 7221–7234.

Hussain A, Kaler J, Tabrez E, Tabrez S & Tabrez SSM (2020) Novel COVID-19: A Comprehensive Review of Transmission, Manifestation, and Pathogenesis. *Cureus* 12. Available at : <https://www.cureus.com/articles/30692-novel-covid-19-a-comprehensive-review-of-transmission-manifestation-and-pathogenesis> [Accessed May 18, 2021].

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.

Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W & Duan G (2020) Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 12.

Jones I & Roy P (2021) Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *The Lancet* 397, 642–643.

Jung H, Mithal DS, Park JE & Miller RJ (2015) Localized CCR2 Activation in the Bone Marrow Niche Mobilizes Monocytes by Desensitizing CXCR4 J. K. Harrison, ed. *PLoS ONE* 10, e0128387.

K

Kaur SP & Gupta V (2020) COVID-19 Vaccine : A comprehensive status report. *Virus Res* 288, 198114.

Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z & Harky A (2020) The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci* 254, 117788.

Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Benn CS, Joosten LAB, Jacobs C, van Loenhout J, Xavier RJ, Aaby P, van der Meer JWM, van Crevel R & Netea MG (2014) Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity. *J Innate Immun* 6, 152–158.

Chapitre 6. Bibliographie

Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LAB, Ifrim DC, Saeed S, Jacobs C, van Loenhout J, de Jong D, Stunnenberg HG, Xavier RJ, van der Meer JWM, van Crevel R & Netea MG (2012) Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, 17537–17542.

Kuo L & Masters PS (2003) The small envelope protein E is not essential for murine coronavirus replication. *J Virol* 77, 4597–4608.

L

Leder LD (1967) The origin of blood monocytes and macrophages. A review. *Blut* 16, 86–98.

Lefevre C, Przyrowski É & Apaire-Marchais V (2020) [Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus]. *Actual Pharm* 59, 18–23.

Lewis RS (2007) The molecular choreography of a store-operated calcium channel. *Nature* 446, 284–287.

Li B, Si H-R, Zhu Y, Yang X-L, Anderson DE, Shi Z-L, Wang L-F & Zhou P Discovery of Bat Coronaviruses through Surveillance and Probe Capture-Based Next-Generation Sequencing. *mSphere* 5, e00807-19.

Li F (2016) Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu. Rev. Virol.* 3, 237–261.

Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L & Tang C-K (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents* 55, 105951.

Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H & Farzan M (2003) Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426, 450–454.

Li X, Wang W, Zhao X, Zai J, Zhao Q, Li Y & Chaillon A (2020) Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. *J Med Virol* 92, 501–511.

Liu A, Wang Y, Ding Y, Baez I, Payne KJ & Borghesi L (2015) Cutting Edge : Hematopoietic Stem Cell Expansion and Common Lymphoid Progenitor Depletion Require Hematopoietic-Derived, Cell-Autonomous TLR4 in a Model of Chronic Endotoxin. *J Immunol* 195, 2524–2528.

Liu Z, Gu Y, Chakarov S, Bleriot C, Kwok I, Chen X, Shin A, Huang W, Dress RJ, Dutertre C-A, Schlitzer A, Chen J, Ng LG, Wang H, Liu Z, Su B & Ginhoux F (2019) Fate Mapping via Ms4a3-Expression History Traces Monocyte-Derived Cells. *Cell* 178, 1509-1525.e19.

Chapitre 6. Bibliographie

Lowery SA, Sariol A & Perlman S (2021) Innate immune and inflammatory responses to SARS-CoV-2: Implications for COVID-19. *Cell Host & Microbe*, S1931312821002328.

Lytton J, Westlin M, Burk SE, Shull GE & MacLennan DH (1992) Functional comparisons between isoforms of the sarcoplasmic or endoplasmic reticulum family of calcium pumps. *J Biol Chem* 267, 14483–14489.

M

MacKrell JJ (1999) Protein-protein interactions in intracellular Ca²⁺-release channel function. *Biochem J* 337 (Pt 3), 345–361.

Manus J-M (2020) OMS: Covid-19, corticoïdes mode d'emploi. *Rev Francoph Lab* 2020, 9.

McBride R, van Zyl M & Fielding BC (2014) The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses* 6, 2991–3018.

McIntosh K (2019) Coronavirus disease 2019 (COVID-19). , 27.

McKechnie JL & Blish CA (2020) The Innate Immune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19? *Cell Host Microbe* 27, 863–869.

Meacci E, Garcia-Gil M & Pierucci F (2020) SARS-CoV-2 Infection: A Role for S1P/S1P Receptor Signaling in the Nervous System? *International Journal of Molecular Sciences* 21, 6773.

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.

Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, Al-Rabeeah AA & Stephens GM (2013) Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *N Engl J Med* 368, 2487–2494.

Missiaen L, Robberecht W, Bosch LVD, Callewaert G, Parys JB, Wuytack F, Raeymaekers L, Nilius B, Eggermont J & Smedt HD (2000) Abnormal intracellular Ca²⁺homeostasis and disease. *Cell Calcium* 28, 1–21.

Mizoguchi S, Takahashi K, Takeya M, Naito M & Morioka T (1992) Development, differentiation, and proliferation of epidermal Langerhans cells in rat ontogeny studied by a novel monoclonal antibody against epidermal Langerhans cells, RED-1. *J Leukoc Biol* 52, 52–61.

Morias Y, Abels C, Laoui D, Van Overmeire E, Guilliams M, Schouppe E, Tacke F, deVries CJ, De Baetselier P & Beschin A (2015) Ly6C- Monocytes Regulate Parasite-Induced Liver

Chapitre 6. Bibliographie

Inflammation by Inducing the Differentiation of Pathogenic Ly6C⁺ Monocytes into Macrophages P. Loke, ed. *PLoS Pathog* 11, e1004873.

N

Naito M & Takahashi K (1991) The role of Kupffer cells in glucan-induced granuloma formation in the liver of mice depleted of blood monocytes by administration of strontium-89. *Lab Invest* 64, 664–674.

Nal B, Chan C, Kien F, Siu L, Tse J, Chu K, Kam J, Staropoli I, Crescenzo-Chaigne B, Escriou N, van der Werf S, Yuen K-Y & Altmeyer R (2005) Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *Journal of General Virology* 86, 1423–1434.

Nehme J, Borghesan M, Mackedenski S, Bird TG & Demaria M (2020) Cellular senescence as a potential mediator of COVID-19 severity in the elderly. *Aging Cell* 19, e13237.

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–aaf1098.

Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, Droese B, Klaus JP, Makino S, Sawicki SG, Siddell SG, Stamou DG, Wilson IA, Kuhn P & Buchmeier MJ (2011) A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol* 174, 11–22.

Nieto-Torres JL, Dediego ML, Alvarez E, Jiménez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Llorente M, Kremer L, Shuo S & Enjuanes L (2011) Subcellular location and topology of severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein. *Virology* 415, 69–82.

Nunes P & Demaurex N (2010) The role of calcium signaling in phagocytosis. *Journal of Leukocyte Biology* 88, 57–68.

O

Oh-hora M & Rao A (2008) Calcium signaling in lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 20, 250–258.

Chapitre 6. Bibliographie

Olwenyi OA, Dyavar SR, Acharya A, Podany AT, Fletcher CV, Ng CL, Reid SP & Byrareddy SN (2020) Immuno-epidemiology and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Mol Med (Berl)*, 1–15.

Ortego J, Ceriani JE, Patiño C, Plana J & Enjuanes L (2007) Absence of E protein arrests transmissible gastroenteritis coronavirus maturation in the secretory pathway. *Virology* 368, 296–308.

Ortego J, Escors D, Laude H & Enjuanes L (2002) Generation of a replication-competent, propagation-deficient virus vector based on the transmissible gastroenteritis coronavirus genome. *J Virol* 76, 11518–11529.

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, Riu GD, 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. *The Journal of Infection in Developing Countries* 14, 685–690.

Parihar A, Eubank TD & Doseff AI (2010) Monocytes and macrophages regulate immunity through dynamic networks of survival and cell death. *J Innate Immun* 2, 204–215.

Pasquevich KA, Bieber K, Günter M, Grauer M, Pötz O, Schleicher U, Biedermann T, Beer-Hammer S, Bühring H-J, Rammensee H-G, Zender L, Autenrieth IB, Lengerke C & Autenrieth SE (2015) Innate immune system favors emergency monopoiesis at the expense of DC-differentiation to control systemic bacterial infection in mice: Immunity to infection. *Eur. J. Immunol.* 45, 2821–2833.

Pence BD (2020) Severe COVID-19 and aging: are monocytes the key? *GeroScience* 42, 1051–1061.

Peng G, He J, Lin J, Zhou D, Yu D, Liang W, Li L, Guo R, Luo H & Xu R (2003) [Epidemiological study on severe acute respiratory syndrome in Guangdong province]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 24, 350–352.

Pozzan T, Rizzuto R, Volpe P & Meldolesi J (1994) Molecular and cellular physiology of intracellular calcium stores. *Physiological Reviews* 74, 595–636.

Q

Chapitre 6. Bibliographie

Quintin J, Saeed S, Martens JHA, Giamarellos-Bourboulis EJ, Ifrim DC, Logie C, Jacobs L, Jansen T, Kullberg B-J, Wijmenga C, Joosten LAB, Xavier RJ, van der Meer JWM, Stunnenberg HG & Netea MG (2012) *Candida albicans* Infection Affords Protection against Reinfection via Functional Reprogramming of Monocytes. *Cell Host & Microbe* 12, 223–232.

R

Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM & Al-Nasser AD (2020) SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens* 9.

Rahman A & Sarkar A (2019) Risk Factors for Fatal Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections in Saudi Arabia: Analysis of the WHO Line List, 2013-2018. *Am J Public Health* 109, 1288–1293.

Riksen NP & Netea MG (2021) Immunometabolic control of trained immunity. *Mol Aspects Med* 77, 100897.

Rodrigues TS, de Sá KSG, Ishimoto AY, Becerra A, Oliveira S, Almeida L, Gonçalves AV, Perucello DB, Andrade WA, Castro R, Veras FP, Toller-Kawahisa JE, Nascimento DC, de Lima MHF, Silva CMS, Caetite DB, Martins RB, Castro IA, Pontelli MC, de Barros FC, do Amaral NB, Giannini MC, Bonjorno LP, Lopes MIF, Santana RC, Vilar FC, Auxiliadora-Martins M, Luppino-Assad R, de Almeida SCL, de Oliveira FR, Batah SS, Siyuan L, Benatti MN, Cunha TM, Alves-Filho JC, Cunha FQ, Cunha LD, Frantz FG, Kohlsdorf T, Fabro AT, Arruda E, de Oliveira RDR, Louzada-Junior P & Zamboni DS (2021) Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *Journal of Experimental Medicine* 218, e20201707.

Ruch TR & Machamer CE (2011) The hydrophobic domain of infectious bronchitis virus E protein alters the host secretory pathway and is important for release of infectious virus. *J Virol* 85, 675–685.

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.

Saha P & Geissmann F (2011) Toward a functional characterization of blood monocytes. *Immunol Cell Biol* 89, 2–4.

Chapitre 6. Bibliographie

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

Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, Baßler K, Schlickeiser S, Zhang B, Krämer B, Krammer T, Brumhard S, Bonaguro L, De Domenico E, Wendisch D, Grasshoff M, Kapellos TS, Beckstette M, Pecht T, Saglam A, Dietrich O, Mei HE, Schulz AR, Conrad C, Kunkel D, Vafadarnejad E, Xu C-J, Horne A, Herbert M, Drews A, Thibeault C, Pfeiffer M, Hippenstiel S, Hocke A, Müller-Redetzky H, Heim K-M, Machleidt F, Uhrig A, Bosquillon de Jarcy L, Jürgens L, Stegemann M, Glösenkamp CR, Volk H-D, Goffinet C, Landthaler M, Wyler E, Georg P, Schneider M, Dang-Heine C, Neuwinger N, Kappert K, Tauber R, Corman V, Raabe J, Kaiser KM, Vinh MT, Rieke G, Meisel C, Ulas T, Becker M, Geffers R, Witzenthath M, Drosten C, Suttorp N, von Kalle C, Kurth F, Händler K, Schultze JL, Aschenbrenner AC, Li Y, Nattermann J, Sawitzki B, Saliba A-E, Sander LE, & Deutsche COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI) (2020) Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell* 182, 1419-1440.e23.

Serti E, Werner JM, Chattergoon M, Cox AL, Lohmann V & Rehmann B (2014) Monocytes Activate Natural Killer Cells via Inflammasome-Induced Interleukin 18 in Response to Hepatitis C Virus Replication. *Gastroenterology* 147, 209-220.e3.

Sheikh A, Al-Taher A, Al-Nazawi M, Al-Mubarak AI & 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.

Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N & Siddique R (2020) COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 24, 91–98.

Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, Tsao SW, Nicholls JM, Altmeyer R, Peiris JSM, Bruzzone R & Nal B (2008) The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol* 82, 11318–11330.

Sola I, Almazán F, Zúñiga S & Enjuanes L (2015) Continuous and Discontinuous RNA Synthesis in Coronaviruses. *Annu Rev Virol* 2, 265–288.

Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M & Lu Y (2020) COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *International Journal of Antimicrobial Agents* 56, 106080.

Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, Zhu H, Zhao W, Han Y & Qin C (2019) From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses* 11.

Chapitre 6. Bibliographie

Sorokin SP & Hoyt RF (1992) Macrophage development: I. Rationale for using *Griffonia simplicifolia* isolectin B4 as a marker for the line. *Anat Rec* 232, 520–526.

Spinetti T, Hirzel C, Fux M, Walti LN, Schober P, Stueber F, Luedi MM & Schefold JC (2020) Reduced Monocytic Human Leukocyte Antigen-DR Expression Indicates Immunosuppression in Critically Ill COVID-19 Patients. *Anesth Analg* 131, 993–999.

van Splunter M, van Osch T, Brugman S, Savelkoul H, Joosten L, Netea M & van Neerven R (2018) Induction of Trained Innate Immunity in Human Monocytes by Bovine Milk and Milk-Derived Immunoglobulin G. *Nutrients* 10, 1378.

Sprangers S, Vries TJ de & Everts V (2016) Monocyte Heterogeneity: Consequences for Monocyte-Derived Immune Cells. *Journal of Immunology Research* 2016, 1–10.

Stohlman SA, Baric RS, Nelson GN, Soe LH, Welter LM & Deans RJ (1988) Specific interaction between coronavirus leader RNA and nucleocapsid protein. *J Virol* 62, 4288–4295.

Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y & Gao GF (2016) Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 24, 490–502.

Sunderkötter C, Nikolic T, Dillon MJ, van Rooijen N, Stehling M, Drevets DA & Leenen PJM (2004) Subpopulations of Mouse Blood Monocytes Differ in Maturation Stage and Inflammatory Response. *J Immunol* 172, 4410–4417.

T

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

Thiesen S, Janciauskiene S, Uronen-Hansson H, Agace W, Högerkorp C-M, Spee P, Håkansson K & Grip O (2014) CD14^{hi} HLA-DR^{dim} macrophages, with a resemblance to classical blood monocytes, dominate inflamed mucosa in Crohn's disease. *Journal of Leukocyte Biology* 95, 531–541.

Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M, Lam WK, Seto WH, Yam LY, Cheung TM, Wong PC, Lam B, Ip MS, Chan J, Yuen KY & Lai KN (2003) A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 348, 1977–1985.

V

Varol C, Landsman L, Fogg DK, Greenshtein L, Gildor B, Margalit R, Kalchenko V, Geissmann F & Jung S (2007) Monocytes give rise to mucosal, but not splenic, conventional dendritic cells. *J Exp Med* 204, 171–180.

Chapitre 6. Bibliographie

Venkatagopalan P, Daskalova SM, Lopez LA, Dolezal KA & Hogue BG (2015) Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. *Virology* 478, 75–85.

Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, de Lima M, Nascimento DC, Schneider AH, Caetité D, Tavares LA, Paiva IM, Rosales R, Colón D, Martins R, Castro IA, Almeida GM, Lopes MIF, Benatti MN, Bonjorno LP, Giannini MC, Luppino-Assad R, Almeida SL, Vilar F, Santana R, Bollela VR, Auxiliadora-Martins M, Borges M, Miranda CH, Pazin-Filho A, da Silva LLP, Cunha LD, Zamboni DS, Dal-Pizzol F, Leiria LO, Siyuan L, Batah S, Fabro A, Mauad T, Dolhnikoff M, Duarte-Neto A, Saldiva P, Cunha TM, Alves-Filho JC, Arruda E, Louzada-Junior P, Oliveira RD & Cunha FQ (2020) SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *Journal of Experimental Medicine* 217, e20201129.

W

Wahl LM, Wahl SM, Smythies LE & Smith PD (2006) Isolation of human monocyte populations. *Curr Protoc Immunol* Chapter 7, Unit 7.6A.

Weiss SR & Navas-Martin S (2005) Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 69, 635–664.

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.

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.

Wu J, Shi Y, Pan X, Wu S, Hou R, Zhang Y, Zhong T, Tang H, Du W, Wang L, Wo J, Mu J, Qiu Y, Yang K, Zhang L-K, Ye B-C & Qi N (2021) SARS-CoV-2 ORF9b inhibits RIG-I-MAVS antiviral signaling by interrupting K63-linked ubiquitination of NEMO. *Cell Reports* 34, 108761.

X

Xu L, Tripathy A, Pasek DA & Meissner G (1998) Potential for pharmacology of ryanodine receptor/calcium release channels. *Ann N Y Acad Sci* 853, 130–148.

Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W & Hao P (2020) Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 63, 457–460.

Y

Chapitre 6. Bibliographie

Yang D & Leibowitz JL (2015) The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. *Virus Research* 206, 120–133.

Yang J, Zhang L, Yu C, Yang X-F & Wang H (2014) Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomark Res* 2, 1.

Yin Y & Wunderink RG (2018) MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 23, 130–137.

You J, Dove BK, Enjuanes L, DeDiego ML, Alvarez E, Howell G, Heinen P, Zambon M & Hiscox JA (2005) Subcellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. *J Gen Virol* 86, 3303–3310.

Z

Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME & Fouchier RAM (2012) Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 367, 1814–1820.

Zawada AM, Rogacev KS, Schirmer SH, Sester M, Böhm M, Fliser D & Heine GH (2012) Monocyte heterogeneity in human cardiovascular disease. *Immunobiology* 217, 1273–1284.

Zheng J, Wang Y, Li K, Meyerholz DK, Allamargot C & Perlman S (2021) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Induced Immune Activation and Death of Monocyte-Derived Human Macrophages and Dendritic Cells. *The Journal of Infectious Diseases* 223, 785–795.

Zheng J, Wong L-YR, Li K, Verma AK, Ortiz ME, Wohlford-Lenane C, Leidinger MR, Knudson CM, Meyerholz DK, McCray PB & Perlman S (2021) COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature* 589, 603–607.

Zhou J, Chu H, Li C, Wong BH-Y, Cheng Z-S, Poon VK-M, Sun T, Lau CC-Y, Wong KK-Y, Chan JY-W, Chan JF-W, To KK-W, Chan K-H, Zheng B-J & Yuen K-Y (2014) Active Replication of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus and Aberrant Induction of Inflammatory Cytokines and Chemokines in Human Macrophages: Implications for Pathogenesis. *The Journal of Infectious Diseases* 209, 1331–1342.

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.

Chapitre 6. Bibliographie

Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, Sun R, Tian Z, Xu X & Wei H (2020) Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*, nwa041.

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 Z, Zhang Z, Chen W, Cai Z, Ge X, Zhu H, Jiang T, Tan W & Peng Y (2018) Predicting the receptor-binding domain usage of the coronavirus based on kmer frequency on spike protein. *Infection, Genetics and Evolution* 61, 183–184.

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.