



UNIVERSITÉ DE TLEMCEEN – ABOU-BEKRBELKAÏD
FACULTÉ SNV-STU – DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE
LABORATOIRE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE APPLIQUEE ET
IMMUNOLOGIE – BIOMOLIM



MEMOIRE
Présentée pour l'obtention du grade de
DE MASTER II
EN IMMUNOLOGIE

PAR
Imène HACHEMI

Thème

Effet de l'aspirine sur l'activité de l'arginase dans le monocyte au cours de l'auto-immunité myocardique

Soutenu le 08 Juillet 2018, devant le jury composé de :

Président	Mourad ARIBI	Professeur
Encadreur	Wafa NOUARI	MAB
Examineur	Mustapha HADDOUCHE	MCB

Résumé

Introduction : l'infarctus du myocarde, communément appelé crise cardiaque est une maladie inflammatoire aigue qui fait appel aux cellules du système immunitaire inné et acquis. Les monocytes jouent un rôle important dans le mécanisme qui déclenche l'athérosclérose et ils sont impliqués dans l'évolution de la maladie. Ces cellules produisent des dérivés d'oxygène et d'azote notamment le monoxyde d'azote NO dont sa production est régulée par une enzyme : l'arginase.

Objectif : évaluer l'effet de l'aspirine sur l'activité d'arginase dans les monocytes des patients atteints de cardiopathie ischémique.

Matériels et méthodes : les monocytes ont été isolés à partir des cellules mononuclés du sang périphériques de patients atteints d'infarctus du myocarde et de témoins sains et mis en culture après traitement de 24 heures à l'aspirine. L'activité de l'arginase a été déterminée après mesure des taux de l'urée et des protéines totales au niveau des lysats cellulaires récupérés. L'analyse statistique a été faite par le logiciel SPSS version 24.0. une unité d'enzyme a été définie comme la quantité d'enzyme qui catalyse la formation de 1 μmol d'urée / min.

Résultats: En comparaison avec les témoins sains, le traitement à l'aspirine module significativement l'activité de l'arginase.

Conclusion : l'activité de l'arginase joue un rôle dans la polarisation des monocytes.

Mots clé : cardiopathie ischémique, aspirine, monocyte, arginase.

Abstract

Introduction: myocardial infarction, commonly known as heart attack, is an acute inflammatory disease that uses the cells of the innate and acquired immune system. Monocytes play an important role in the mechanism that triggers atherosclerosis and they are involved in the evolution of the disease. These cells produce oxygen and nitrogen derivatives, in particular nitrogen monoxide NO, whose production is regulated by an enzyme: arginase.

Objectives: to evaluate the effect of aspirin on arginase activity in the monocyte of patients with ischemic heart disease.

Materials and methods: monocytes were isolated from peripheral blood mononuclear cells of patients with myocardial infarction and healthy controls and cultured after 24 hours of aspirin treatment. Arginase activity was determined after measurement of urea and total proteins levels in the cell lysates. The statistical analysis was done by SPSS software version 24.0. An enzyme unit was defined as the amount of enzyme that catalyzes the formation of 1 μmol urea / min.

Results: In comparison with healthy controls, aspirin treatment significantly modulates arginase activity.

Conclusion: the activity of arginase plays a role in the polarization of monocytes.

Keywords: myocardial infarction, monocyte, aspirin, arginase

ملخص

مقدمة: احتشاء عضلة القلب ، المعروف باسم النوبة القلبية ، هو مرض التهابي حاد يستخدم خلايا الجهاز المناعي الفطري والمكتسب. تلعب خلايا احادية النواة دورًا هامًا في آلية تصلب الشرايين كما تنتج هذه الخلايا مشتقات الأوكسجين و النيتروجين مثل أكسيد النيتريك، والذي ينظم إنتاجه إنزيم: أرجيناز.

الغرض: تقييم تأثير الاسبرين على نشاط الارجيناز في الخلايا.

الادوات والتجارب المستعملة: تم عزل الخلايا الأحادية من خلايا الدم أحادية النواة من المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب وأشخاص أصحاء. بعد 24 ساعة من العلاج بالخلايا بالأسبرين. تم قياس نشاط الارجيناز بعد تحديد مستوى اليوريا والبروتينات الكلية في محلة الخلايا.

النتائج : بالمقارنة مع الضوابط الصحية ، فإن معالجة الأسبرين تعدل بشكل ملحوظ نشاط أرجيناز.

الخلاصة: نشاط الارجيناز يلعب دورا في استقطاب الخلايا الأحاديات النواة.

الكلمات المفتاحية: احتشاء عضلة القلب، الاسبيرين، خلايا احادية النواة، الارجيناز

Avant-propos

Ce travail de thèse a été effectué au sein du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie (BIOMOLIM), Université de Tlemcen, sous la direction du Professeur Mourad ARIBI. Je tiens à le remercier pour son soutien et ses conseils.

Tout d'abord, je dois remercier ma promotrice Dr. Wafa Nouari pour ses précieux conseils tout au long de la réalisation de ce travail.

Je remercie également l'ensemble des membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'examiner ce travail.

Mes vifs remerciements vont à Dr. Belhassena imène pour son aide et son soutien.

Je n'oublierais pas tous les autres avec qui j'ai pu travailler ou échanger de bons moments dans le laboratoire, et à toutes les personnes de ma promotion.

J'exprime aussi ma sincère gratitude à mes enseignants pour leur soutien et leurs conseils durant les cinq années universitaires.

*Je dédie ce modeste travail à mes chers parents, et mes Sœurs
Meriem, Douae et mon frère Mouhamed et à toutes les personnes que
j'estime.*

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	iv
Résumé en arabe	v
Avant-propos	vi
Table des matières	vii
Listes des figures	x
Liste des tableaux	xi
Liste des abréviations	xii
Introduction	1
Chapire1 : Revue de la littérature	3
1.1. Cardiopathie ischémique	3
1.1.1. Définition	3
1.1.2. La maladie vasculaire	4
1.1.2.1. Préambule sur la maladie vasculaire	4
1.1.3. Physiopathologie de l'athérosclérose et des cardiopathies ischémiques	4
1.1.3.1. Athérosclérose	5
1.1.3.2. Développement de l'athérosclérose	6
1.2 Monocytes	8
1.2.1. Définition	8
1.2.2. Monocytopoïèse	9
1.2.3. Rôle	10
1.2.4. La différenciation du monocyte en macrophage	10
1.2.4. Caractérisation et fonctions des monocytes	10
1.2.4.1. Antigènes de surface	11
1.2.4.2. Sécrétion des cytokines	11
1.2.5. Rôle des monocytes dans l'athérosclérose	13
1.2.6. Rôle de différents sous-ensembles de monocytes dans la pathogenèse de l'athérosclérose	15
1.3. Arginase	16
1.3.1. Définition	16
1.3.2. Monoxyde d'azote (NO)	16
1.3.2.1. Produits de l'arginase	16
1.3.3. Arginase et immunité	17
1.3.4. Arginase et l'ischémie myocardique	17

1.4. Aspirine	18
1.4.1. Définition	18
1.4.2. Indications thérapeutiques et prophylactiques	18
1.4.3. Maladies cardio-vasculaires	18
1.4.4. Action de l'aspirine dans les plaquettes	19
1.4.5. Action de l'aspirine dans les cellules endothéliales	20
Chapitre 2. Matériels et méthodes	22
2.1. Préparation des cellules mononuclées du sang	22
2.2. Préparation des monocytes	22
2.3. Stimulation et traitement des monocytes	22
2.4. Récupération des surnageants et lyse cellulaire	22
2.5. Dosage de l'urée	22
2.6. Dosage des protéines totales	23
2.7. Analyse statistique des données	23
Chapitre 3. Résultats et interprétation	24
Chapitre 4. Discussion	25
Chapitre 5. Conclusion et perspectives	27
Chapitre 6. Bibliographie	28

Liste des figures

Figure 1.1. L'athérome, première étiologie de l'ischémie mypcardique.	3
Figure 1.2. Structure des vaisseaux sanguins.	5
Figure 1.3. Processus d'accumulation de dépôts de graisse dans les vaisseaux.	7
Figure 1.4. Hétérogénéité des monocytes	9
Figure 1.5. Identification de sous-populations monocytaires	12
Figure 1.6. Rôle des monocytes à différents stades du processus athérosclérotique	13
Figure 1.7. Métabolisme de la L-arginine par l'arginase et ses produits obtenus.	17
Figure 3.1. Effet des différentes concentrations en aspirine sur l'activité de l'arginase du monocyte au début du cardiopathie ischémique	24

Liste des tableaux

Tableau 1.1. Récapitulatif des caractéristiques identifiées pour chacune des sous 11
population monocyttaire.

Liste des abréviations

A

Arg : Arginase

ASA : Aspirin

C

CCR : C-C chemokine receptor

CD : Cluster Differentiation

CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène

CML : Cellule musculaire lisse

CMP : Common myeloid progenitor

COX: Cyclooxygenase

CSF1 : Colony-stimulating factor 1

CSF1R : Colony-stimulating factor 1 receptor

CXC3CR: CX3 chemokine receptor

D

DAMP : deoxyadenosine monophosphate

G

GMP : granulocytes/macrophage progeniteur

H

HLA-DR : humain leukocyteantigen-D related

I

IL-1B : Interleukin 1 beta

IL13RA1 : interleukin 13 receptor alpha 1

IFN- γ : interferon gamma

J

JNK : jun n-terminal kinas

JAM = molécule d'adhésion jonctionnelle

L

LAL : lipaseacidelysosomal

LDL : low density lipoprotein

M

MO : Monocyte

MAPK : mitogene activated protein kinas

MCSF : macrophage colony-stimulating factor

MBD : macrophage/dendritiqueprogeniteur

MIP-1 : macrophage inflammtoire protein-1alpha

MCP : MonocyticChemotacticProtein

MMP : métalloprotéinase matricielle

N

NO : Monoxyde d'azote ou oxyde nitrique

NOS : Oxyde nitrique synthase.

iNOS : Inductible oxyde nitrique synthase.

P

PBMC : Périphérique Blood MononuclearCells

R

RANTES : regulated on activation normal T cell expressed and secreted

S

SMC : smooth muscle cell

SRA : scavenger receptor

T

TAA : Antigène associés aux tumeurs

TNF : Tumor Necrosis Factor

V

VCAM1 : vascular cell adhesion molecule 1

Introduction

Vingt millions de personnes meurent de maladies cardiovasculaires chaque année et l'infarctus du myocarde (IM) est une des principales causes de décès dans le monde entier (Sahoo and Losordo, 2014). Le mécanisme déclenchant est l'athérosclérose, une plaque d'athérome se développe et obstrue les artères jusqu'à ce qu'elle bloque le flux sanguin, provoquant des syndromes coronariens aigus et d'autres syndromes ischémiques (Libby et *al.* 2016).

La cardiopathie ischémique est une maladie progressive, initiée par des lésions au niveau des parois des vaisseaux qui irriguent le cœur (les artères coronaires). Ces lésions déclenchent un processus complexe de remodelage et d'athérosclérose qui entraîne l'épaississement de la paroi artérielle et donc une diminution du flux sanguin vers le cœur (Steffen et *al.* 2003).

Puisque l'infarctus est une maladie inflammatoire, les cellules immunitaires innées résidentes telles que les macrophages, les cellules lymphoïdes innées (ILCs, Innate Lymphoid cells) coordonnent rapidement leur fonction pour contenir l'inflammation en éliminant les cellules mourantes et en favorisant le réapprovisionnement en cardiomyocytes (Gentek and Hoeffel, 2017). Récentes études ont démontré que cette maladie a une origine auto-immune dont les leucocytes sont des participants importants aux différentes étapes de la progression et de la complication de la maladie.

Comme l'inflammation contribue clairement à la physiopathologie de l'athérosclérose, le système immunitaire inné joue un rôle majeur dans l'initiation et la propagation de l'athérosclérose. Les monocytes, en tant que représentants du système immunitaire inné, jouent un rôle majeur dans l'initiation, la propagation et la progression de l'athérosclérose d'un état stable à un état instable (Ghattas et *al.* 2013). Les monocytes, le type de cellules immunitaires le plus abondant dans les plaques d'athérosclérose, sont des promoteurs cruciaux de l'athérogenèse. Ils se produisent dans la moelle osseuse et la rate et gagnent la circulation sanguine après l'IM et sont recrutés dans le myocarde lésé (Dutta and Nahrendorf, 2015). Trois sous-ensembles monocytaires humains distincts existent: les CD14⁺⁺ CD16⁻ classiques, les CD14⁺⁺ CD16⁺ intermédiaires et les monocytes CD14⁺ CD16⁺⁺ non classiques. L'immunomodulation de ces sous-ensembles de monocytes distincts a été récemment discutée comme une nouvelle voie thérapeutique dans l'athérosclérose. (Rogacev et *al.* 2012).

L'aspirine est le médicament le plus couramment utilisé pour prévenir les complications de l'athérosclérose. Des études ont montré que l'aspirine inhibe l'activation du NF- κ B induite par le TNF- α dans les cellules endothéliales et inhibe les expressions de la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire-1 (VCAM-1) et E-sélectine et l'adhésion des monocytes à l'endothélium (Yang et *al.* 2004).

Le but de la présente étude est de déterminer l'effet de l'aspirine sur l'activité d'arginase dans les monocytes de patients atteints de cardiopathie ischémique.

Chapitre 1 : Revue de la littérature

1.1. Cardiopathie ischémique

1.1.1. Définition

Les artères coronaires transportent du sang riche en oxygène et en nutriments vers le myocarde permettant ainsi le fonctionnement continu de la pompe cardiaque (Tanikawa et *al.*, 2000). L'ischémie myocardique regroupe l'ensemble des phénomènes survenant dès que la perfusion ne permet plus de subvenir à la demande métabolique « physiologique » tissulaire (Figure 1.1).

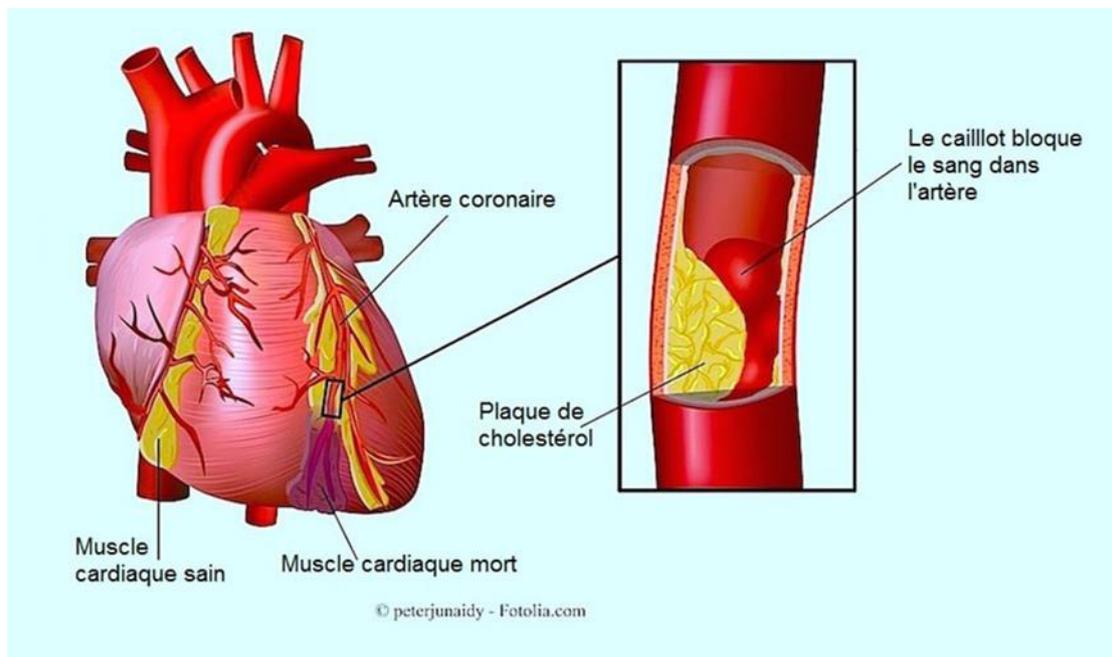


Figure 1.1. L'athérome, première étiologie de l'ischémie myocardique. (Frank et *al.* 2012).

La cardiopathie ischémique est la forme de maladie cardiovasculaire la plus courante dans les pays industrialisés. Cette maladie regroupe des problèmes liés à la circulation du sang vers le cœur qui causent des symptômes tels que l'angine de poitrine et la dyspnée. Elle peut entraîner un IM, communément appelé une crise cardiaque, et la mort subite (Thygesen et *al.* 2012).

L'IM est défini par la nécrose des myocytes (cellules musculaires du cœur). C'est une des complications majeures de l'athérosclérose. Les cellules nécrosées du myocarde sont le résultat d'une constriction ou une obstruction de la lumière d'une artère coronaire, qui, par la diminution importante ou l'arrêt complet de la circulation sanguine provoque une hypoxie (Vacheron et *al.* 2007).

Typiquement, l'ischémie myocardique conduit à une douleur thoracique, qui se produit pendant l'effort (angine de poitrine stable). La rupture de la plaque, qui est précipitée par l'action leucocytaire, provoque l'occlusion soudaine de l'artère et provoque une angine instable et un IM (Swirski and Nahrendorf, 2013).

1.1.2. Maladie cardiovasculaire

1.1.2.1. Préambule sur la maladie vasculaire

L'expression « maladie vasculaire » est une description clinique des maladies basées sur la présence d'athérosclérose dans les vaisseaux sanguins (Winkelmann et *al.* 2009a). Les cardiopathies coronariennes regroupent les pathologies cardiaques qui sont provoquées par une ischémie myocardique - un apport insuffisant de sang au muscle cardiaque, secondaire à un rétrécissement de la lumière des artères coronaires (Schildkraut et *al.* 1989).

Principalement, l'absence de flux sanguin vers le cœur provoque un déséquilibre entre la demande et l'approvisionnement en oxygène, appelée ischémie, entraînant des dommages ou un dysfonctionnement du tissu cardiaque (Frank et *al.* 2012).

L'apparition de l'ischémie myocardique aiguë dans le cadre d'un IM aigu, induit une réponse pro-inflammatoire, dont le but est d'éliminer les débris cellulaires nécrotiques. La réponse pro-inflammatoire initiale est suivie par une phase réparatrice anti-inflammatoire orchestrée par une interaction entre plusieurs acteurs du cœur (cardiomyocytes, cellules endothéliales, fibroblastes, interstitium) et des composants de la réponse immunitaire (neutrophiles, monocytes, macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes) permettant la cicatrisation empêchant ainsi la rupture cardiaque (Ong et *al.* 2018).

Étiologiquement, la trajectoire dominante comprend l'athérosclérose, un processus inflammatoire chronique de la croissance des lésions riches en lipides dans la paroi vasculaire qui peut causer un IM potentiellement mortel (Pant et *al.* 2014).

1.1.3. Physiopathologie de l'athérosclérose et des cardiopathies ischémiques

L'athérosclérose est à l'origine d'épisodes ischémiques aigus tels que les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux. Elle se caractérise par la formation de plaques d'athérome dont la progression aboutit à la réduction de la lumière artérielle et dont la rupture provoque les accidents ischémiques aigus de nature thrombotique.

1.1.3.1. Athérosclérose

Une artère normale comporte trois tuniques, de l'intérieur vers l'extérieur :

- L'intima, monocouche de cellules endothéliales reposant sur un sous-endothélium ;
- La média, séparée de l'intima par la limitante élastique interne et composée essentiellement de cellules musculaires lisses et de fibres élastiques.
- L'adventice, couche conjonctive protectrice et nourricière, riche en vasa vasorum et en filets nerveux, séparée du média par la limitante élastique externe (figure 1.2).

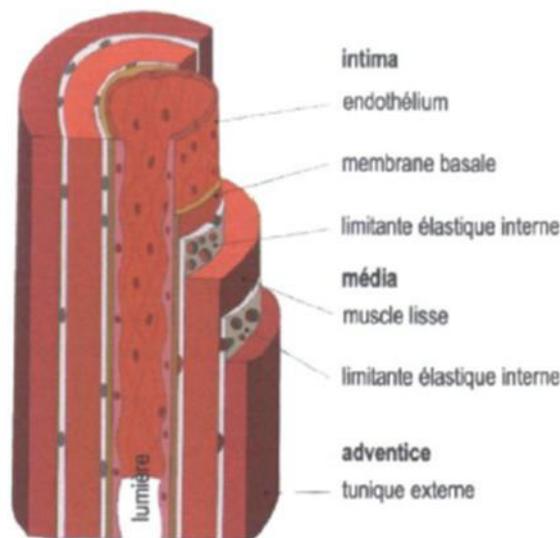


Figure 1.2. Structure des vaisseaux sanguins (Tortora Gérard et al, 2001).

C'est de loin la principale étiologie de (90 à 95 %), L'athérosclérose est considérée actuellement comme une maladie inflammatoire chronique (Li et al. 2015).

L'athérosclérose est la pathologie qui conduit à l'IM de manière progressive tout au long de la vie. Aujourd'hui, nous comprenons que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique entraînant une association variable de remaniement de l'intima des grosses et moyennes artères consistant en une accumulation locale de lipides en particulier les lipoprotéines de basse densité (LDL), de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires et les leucocytes (Swirski and Nahrendorf, 2013). Elle est responsable d'une diminution ou d'une interruption du flux sanguin artériel (ischémie).

Les coronaires sont une cible privilégiée de l'athérosclérose. Au cours de la progression de l'athérosclérose, elle est caractérisée par un épaissement de la paroi des artères de

moyen et gros calibre évoluant vers la formation de plaques athéromateuses (Libby et *al.*, 2011). Ces plaques comprennent un noyau lipidique riche en cholestérol et en cellules spumeuses entouré d'une chape fibreuse composée de cellules musculaires lisses (CML) et de collagène. La croissance des plaques conduit à un rétrécissement progressif de la lumière vasculaire appelé sténose (Nesbitt et *al.* 2006). A un stade avancé, un déséquilibre entre un contenu lipidique trop important et une enveloppe fibreuse fine entraîne la fragilisation des plaques. Les plaquettes adhèrent et s'activent de manière exacerbée et peuvent former un thrombus occlusif, qui entraîne une ischémie tissulaire. Les complications thromboemboliques de la rupture d'une plaque sont responsables de la majorité des syndromes coronariens aigus (angine de poitrine instable, IM, mort subite), et un accident vasculaire cérébral (Dutta et *al.* 2012).

1.1.3.2. Développement de l'athérosclérose

L'athérosclérose commence par une strie graisseuse principalement de cholestérol, de cellules qui est constituée presque entièrement de macrophages dérivés de monocytes. Le développement d'un athérome se poursuit lorsque les lymphocytes T, les mastocytes et d'autres cellules inflammatoires sont recrutés dans l'intima. Cette collection de cellules inflammatoires favorise la réplication des cellules musculaires lisses et l'élaboration de la matrice extracellulaire, augmentant ainsi la taille de la lésion (Hartman and Frishman, 2014).

Ces dépôts créent des plaques d'athérome suivie de la formation d'un thrombus plus ou moins occlusif est le principal phénomène physiopathologique. La rupture de la plaque d'athérome aboutit à la formation d'un thrombus occlusif, l'ensemble de ces phénomènes aboutit à la réduction du flux coronaire et à l'aggravation de l'ischémie myocardique (Li et *al.*, 2015). L'obstruction des artères peut être progressive ou instantanée (par la formation d'un caillot de sang par exemple). Au fil du temps, la lumière des vaisseaux, c'est-à-dire l'espace où circule le sang, est réduite jusqu'à ce qu'il ait une obstruction complète de l'artère (figure 1.3). Ces pathologies peuvent causer des problèmes circulatoires artériels au niveau des membres (Pant et *al.* 2014).

Comment se forme l'athérosclérose

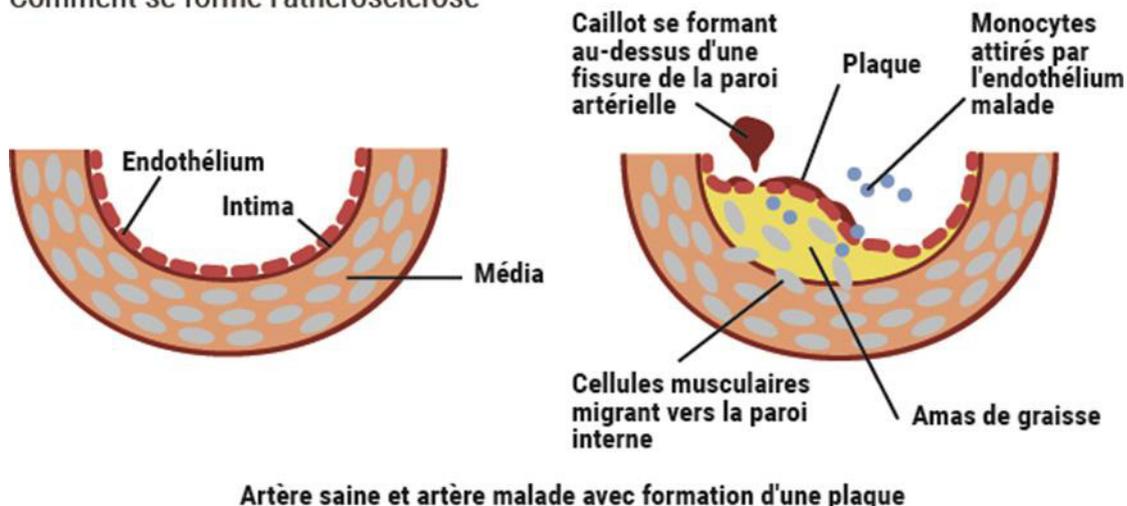


Figure 1.3. Processus d'accumulation de dépôts de graisse dans les vaisseaux (Dutta et al. 2012).

L'altération des vaisseaux sanguins est engendrée par deux situations qui diffèrent de celle de la plupart des autres tissus ou organes. Dans un premier temps la principale source de contact avec les tissus dans les artères est les cellules du muscle lisse et dans un deuxième temps, les sources d'altération du conduit artériel peuvent être chroniques : hypercholestérolémie, hypertension artérielle, usage du tabac, diabète, obésité, etc. D'ailleurs, les LDL oxydées constituent des facteurs de dysfonction endothéliale. Ceux-ci facilitent l'attraction des monocytes qui se transforment dans la paroi artérielle en macrophages, lesquels captent préférentiellement les LDL oxydées ce qui constitue une étape importante de l'athérogénèse (Usman et al. 2015). Ceci peut expliquer la progression des cellules spumeuses (cellule musculaire lisse ayant migré dans l'intima et chargée de LDL oxydées) à devenir des plaques fibreuses (nodules fibrino-lipidiques qui consiste en une accumulation de cellules spumeuses dans l'intima. Elles contiennent des lipides, des macrophages, des lymphocytes T, des cellules musculaires lisses et des fibres de collagène) puisque l'exposition n'est pas interrompue ou épisodique (Winkelmann et al. 2009b).

Les Apolipoprotéines sont des protéines qui sont attachées aux lipides hydrosolubles qui sont transportés dans le sang par le biais des molécules de cholestérol (Dent, 2010). Il en existe plusieurs types, mais celles qui ont été reconnues d'avantage au cours des dernières années dans l'identification des risques des maladies coronariennes sont l'Apo B (Dent, 2010) et l'ApoA (Dent, 2010; Walldius and Jungner, 2007). L'ApoB intervient dans l'absorption du LDL-C au niveau des cellules. C'est un excès en quantité de cette molécule qui déclenche le processus d'athérogénèse (Walldius and Jungner, 2007). D'autre part, l'ApoA qui travaille de concert avec un cofacteur, la lecithincholesterolacyltransférase, a la tâche de

retirer l'excès de cholestérol présent dans les tissus pour le retourner au foie (Walldius and Jungner, 2007).

Lorsque l'endothélium est endommagé, l'agrégation des plaquettes est favorisée et attire un type particulier de globules blancs, des phagocytes. Près de la lésion, le cholestérol et les triglycérides s'accumulent dans la couche interne de la paroi de l'artère. De plus, le processus inflammatoire attire des macrophages sur le site blessé. En réaction de la présence des plaquettes, des lipides et d'autres composants du sang, les cellules musculaires lisses et les fibres de collagènes de la paroi du vaisseau sanguin prolifèrent anormalement (Clarke and Bennett, 2006). Pour faire suite à cette prolifération et l'accumulation de lipides, une plaque d'athérome se forme et ferme peu à peu le passage du sang au fur et à mesure qu'elle croît. Cette plaque peut aussi créer une surface rugueuse qui attire des plaquettes, ce qui engage la formation d'un caillot obstruant encore davantage l'artère. La formation d'un thrombus ou un fragment de ce dernier peuvent se déplacer et ainsi aller obstruer l'écoulement du sang dans d'autres vaisseaux (Tortora Gérard et al; 2001).

Ainsi, l'altération de l'endothélium, la structure interne des artères, a été proposée comme étant une cause importante dans le développement de l'athérosclérose. La dysfonction de ce tissu a été remarquée particulièrement au niveau des branches de l'arbre artériel qui démontrait une augmentation de l'agglomération de lipoprotéines dans l'artère (Mora et al., 1987). et des glycoprotéines adhésives à la surface des cellules endothéliales, créant la plaque fibreuse et permettant la progression de l'athérome (Clarke and Bennett, 2006).

1.2. Monocytes

1.2.1. Définition

Les globules blancs font partie du système immunitaire, ils protègent le contre les maladies infectieuses et d'autres agents nocifs. Certaines de ces cellules, y compris les «phagocytes mononuclées», peuvent résider dans différents tissus du corps (Nelson et al. 2012).

Le système phagocytaire mononucléaire (MPS) consiste en une famille de cellules - y compris des monocytes, des macrophages et des cellules dendritiques (DC) - qui sont dérivées de progéniteurs de la moelle osseuse commune engagée et exécutent des fonctions connexes (Hume, 2006; Hashimoto et al. 2011).

Les monocytes sont les plus grandes cellules de nos globules blancs (leucocytes). Ils circulent dans le sang, puis le quittent pour gagner les tissus où ils se transforment en

macrophages ou en cellules dendritiques. Ils sont alors capables de phagocytose, c'est-à-dire d'ingérer, les microbes pour les neutraliser (Nelson et al. 2012 ; Auffray et al. 2009a).

Cette cellule a un rôle majeur au cours des réponses inflammatoire et immunitaire innée (Strauss-Ayali et al. 2007; Geissmann et al. 2003).

Les monocytes représentent des cellules effectrices immunitaires, équipées de récepteurs de chimiokines et des récepteurs de reconnaissance des pathogènes qui induisent la migration du sang vers les tissus au cours de l'infection. Ils produisent des cytokines inflammatoires et prennent des cellules et des molécules toxiques. Ils peuvent également se différencier en cellules dendritique (DC) inflammatoires ou des macrophages lors de l'inflammation, et peut - être, moins efficace, à l'état stationnaire (Auffray et al. 2009b).

1.2.2. Monocytopoïèse

Comme l'ensemble des cellules sanguines, les monocytes sont produits au niveau de la moelle osseuse à partir des cellules souches hématopoïétiques, ce processus est appelé monocytopoïèse (Auffray et al. 2009c). La stimulation de ces cellules souches par l'IL-3 et GM-CSF oriente vers la différenciation du progéniteur commun myéloïde en progéniteur granulomonocytaire CFU-GM (Valledor et al. 1998). Cependant les monocytes sont également produits par l'hématopoïèse extra médullaire de la rate (Cortez-Retamozo et al. 2012).

Après la formation des monocytes dans la moelle osseuse, le monocyte médullaire se dirige vers la circulation sanguine où il est présent de 1-3 jours ; puis il migre du compartiment sanguin par diapédèse pour se localiser dans les tissus de l'organisme et se transforme en histiocyte à fonction macrophagique et immunitaire (Geissmann et al. 2010).

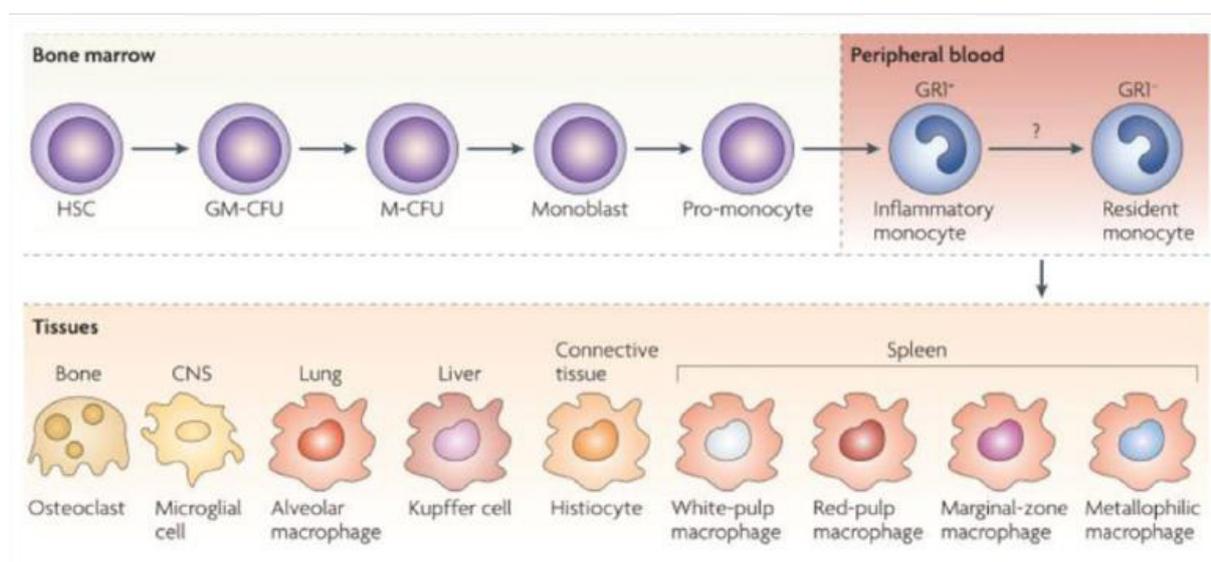


Figure 1.4. Hétérogénéité des monocytes (David et al., 2008).

1.2.3. Rôle

Les monocytes circulants migrent au niveau des sites inflammatoires avec comme principal objectif d'éliminer les pathogènes et participe également à l'homéostasie cellulaire en détruisant les cellules apoptotiques et les composés toxiques et de contribuer à la réparation tissulaire. (Frankenberger et *al.* 1996). et produisent de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires selon le microenvironnement où ils se trouvent (Zembala et *al.* 1984). En outre les monocytes du sang périphérique peuvent également agir comme cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui peuvent être utiles pour la présentation des antigènes associés aux tumeurs (TAA) pour la génération de lymphocytes T cytotoxiques (Gattinoni et *al.* 2006).

1.2.4. La différenciation du monocyte en macrophage

Le recrutement spécifique des monocytes est permis grâce à une chimio-attraction médiée principalement par les chimiokines MCP-1 (CCL2) et MCP-3 (CCL7) (Monocyte Chemotactic Protein 1, 3), qui sont reconnues par le CCR2, un récepteur très fortement exprimé à la surface des monocytes. Cette reconnaissance va initier les mécanismes d'adhésions cellulaires entre les monocytes circulants et les cellules endothéliales des vaisseaux, qui seront suivis par la migration des monocytes vers le site inflammatoire. Cette migration peut être subdivisée en plusieurs étapes, à l'issue desquelles, le monocyte sera différencié en macrophage (Imhof and Aurrand-Lions, 2004).

De par ses différents rôles physiologiques, le monocyte est également responsable de pathologies inflammatoires telles que l'athérosclérose et les arthrites (Libby et *al.* 2008).

1.2.5. Caractérisation et fonctions des monocytes

Les monocytes possèdent des caractéristiques morphologiques spécifiques comme une forme ronde mais aux contours très irréguliers, un noyau réiniforme et des vésicules cytoplasmiques (Passlick et *al.* 1989). Leur taille peut varier, ce qui les rend très difficiles à distinguer visuellement d'une cellule dendritique ou d'un lymphocyte activé. Les monocytes peuvent être identifiés grâce à l'expression du récepteur du CSF-1 (CSF-1R, M-CSFR ou CD115) et du récepteur CX3CR1 et se distinguent des autres cellules mononuclées du sang par l'absence d'expression des marqueurs membranaires CD3, CD19 et CD15(Auffray et *al.* 2009d).

1.2.5.1. Antigènes de surface

Les monocytes présentent sur leurs membranes des antigènes de surface spécifiques permettant de reconnaître certains lipides et microorganismes. qui sont (Nelson et *al.* 2012):

- Des récepteurs pour le Fc des IgG (CD64 = Fcγ RI, CD32 = Fcγ RII, CD16Fcγ RIII) et des IgE(CD23).
- Récepteurs de fractions du complément.
- Antigène monocyttaire : CD14, protéine à ancre GPI, et récepteur du Lipopolysaccharide (LPS).
- Autres molécules exprimées : HLA-DR, CD38, CD163, diverses molécules d'adhésion dont le CD4.
- Antigènes myéloïdes CD33 et CD13, ainsi que le CD11b,CD34.

1.2.5.2. Sécrétion des cytokines

La reconnaissance de ces particules active les monocytes, leur conférant d'une part la capacité de produire des agents cytotoxiques tels que les ROS, le NO mais également de nombreuses cytokines telles que le TNF α , l'IL-1 β l'IL-8, l'IL-6 et l'IL-10 ou encore des prostaglandines (Nelson et *al.* 2012).

Tableau 1.1. L'hétérogénéité des monocytes Adapté de Wong et *al.* 2012 et de Tacke et *al.* 2006:le Phénotype et les fonctions des différentes sous-populations de monocytes.

	Monocytes classiques	Monocytes intermédiaires	Monocytes non classiques
Phénotype	CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺
Proportion par rapport à la Totalité des monocytes	85%	5%	10%
Principaux marqueurs de surface exprimés	CCR2, CD62L, FCγRI	CMHII, FCγRII, HLA-DR, Tie2, CX3CR1	CD43, CMHI, CX3CR1
Sécrétions en réponse au LPS	IL-10, CCL2, CCL5, IL-6, IL-8	TNF α , IL-6, IL-8, IL1 β	VEGF α , COX-2, TNF α , IL1 β
Caractéristiques	Pro- inflammatoire, antimicrobien et potentiel phagocytaire	Favorisent la prolifération des LT	Rôle dans la surveillance in situ des tissus

Initialement, les monocytes ont été identifiés grâce à leur forte expression du marqueur membranaire CD14 (Récepteur aux lipopolysaccharides). Cependant il n'est pas le seul, puisque l'expression d'autres marqueurs diffère au sein des monocytes circulants, apportant la preuve qu'il existe plusieurs catégories de monocytes. Ainsi, les niveaux variables d'expression du CD14 mais aussi du CD16 (FCγRIII) (Ziegler-Heitbrock et *al.* 2010); ont permis d'identifier trois populations de monocytes :

Les monocytes dits classiques CD14⁺⁺CD16⁻ qui représentent 85% de la population monocytaire du sang avec une fonction phagocytaire, les monocytes intermédiaires CD14⁺⁺CD16⁺ et les non-classiques CD14⁺CD16⁺⁺, représentants respectivement 5 et 10% des monocytes circulants (Ziegler-Heitbrock, 2007). Ces populations diffèrent à bien des égards, notamment au niveau de leur capacité migratoire (Geissmann et *al.*, 2003), de l'expression de molécules d'adhésions, et de récepteurs aux chimiokines (CCR) (Frankenberger et *al.*, 1996). Les monocytes dits « classiques » expriment le CCR2, le CD62L (L-selectine) et le CD64 (FCγRI) alors que les monocytes intermédiaires et non classiques n'expriment pas le CCR2 mais possèdent des niveaux élevés de CMHII et de FCγRII les rendant plus aptes à la présentation d'antigènes. (Gordon and Taylor, 2005; Tacke and Randolph, 2006) (Tableau 1).

L'intérêt grandissant pour cette population s'explique par le fait que la quantité de monocytes CD16⁺ augmente au détriment des monocytes classiques dans le sang lors de conditions inflammatoires, comme l'artériosclérose (Schlitt et *al.* 2004).

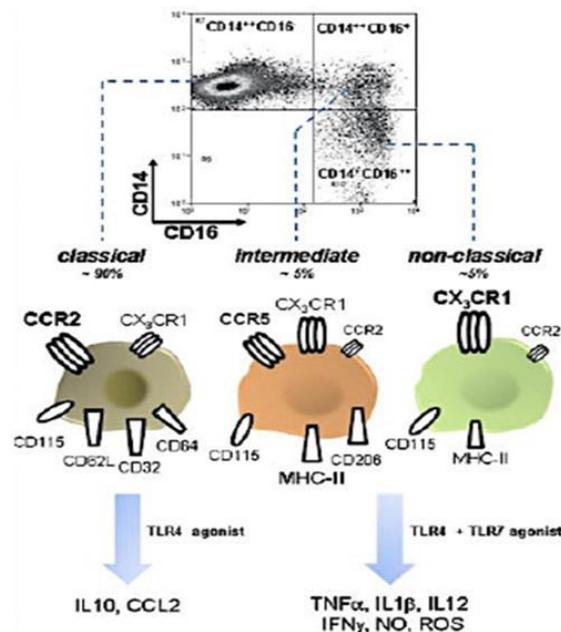


Figure 1.5. Identification de sous-populations monocytaires (Zimmermann et *al.* 2010).

Trois processus indirectement apparentés, impliquant des monocytes, ont été identifiés dans l'athérosclérose (figure 1.6). Les monocytes ont joué un rôle:

1. Au cours du processus à long terme d'initiation et de formation d'une plaque d'athérosclérose, présumée être accélérée par différents facteurs de risque, y compris le tabagisme, l'hypertension, l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie;
2. Au cours de la phase inflammatoire aiguë qui suit la déstabilisation, la rupture de la plaque d'athérosclérose et la formation aiguë du thrombus dans les SCA;
3. Pendant la guérison, où ils résident dans le tissu myocardique dans la phase hypoxique au cours d'un événement coronarien aigu et pourraient favoriser l'accumulation de fibroblastes, l'angiogenèse et la guérison du myocarde.

Les 3 rôles des monocytes évaluent la modulation de leur fonction et indiquent la direction future de nouvelles interventions thérapeutiques. Les 3 panneaux représentent les fonctions des monocytes. Les monocytes qui patrouillent dans la circulation sont activés par différents facteurs. Ils se dirigent vers l'endothélium endommagé / activé (Auffray et *al.* 2007). L'endothélium dysfonctionnel sur exprime les molécules de ligand et d'adhésion chimiotactiques monocytaires protéine-1 (molécule d'adhésion cellulaire vasculaire [VCAM] - 1, molécule d'adhésion intercellulaire [ICAM] - 1) sur sa surface.

Après fixation à l'endothélium, les monocytes traversent la surface endothéliale. Dans l'espace sous-endothélial les monocytes se différencient en macrophages via le facteur de stimulation. Les macrophages ingèrent des lipoprotéines de basse densité oxydées (LDL) par l'intermédiaire de récepteurs éboueurs, en particulier CD36, formant des cellules "en mousse" (Ridker et *al.* 2001). Ceux-ci subissent un processus d'apoptose / nécrose qui perpétue la formation d'autres macrophages chargés en lipides. Le panneau du milieu dépend des événements au cours d'un syndrome coronarien aigu avec rupture de la plaque, amincissement de la coiffe fibreuse sur la surface de la plaque, et agrégats plaquettaires monocytaires. Le panneau de droite illustre la réparation cardiaque, avec une forte attraction des monocytes CD14 ++ CD16-CCR2 + (Mon1) et plus tard dans la phase 2 du remodelage où CD14 + CD16 ++ CCR2 (Mon3) (et potentiellement CD14 ++ CD16 + cellules CCR2 + (Mon2)) modifie le remodelage de la matrice extracellulaire par le dépôt de myofibroblastes et l'angiogenèse, conduisant à l'amincissement des cellules infarctées (Geissmann et *al.*, 2010).

1.2.6. Rôle de différents sous-ensembles de monocytes dans la pathogenèse de l'athérosclérose

L'inflammation qui sous-tend à la fois l'athérosclérose et les syndromes coronariens aigus est fortement liée aux actions liées aux monocytes. Cependant, différents sous-ensembles de monocytes peuvent jouer des rôles différentiels dans la formation et la déstabilisation de la plaque d'athérosclérose ainsi que dans la cicatrisation du tissu myocardique endommagé (Idzkowska et *al.* 2015). Les monocytes sont actuellement divisés en trois sous-ensembles fonctionnellement distincts avec différents niveaux d'expression CD14 (groupe de différenciation 14) et CD16. Ainsi, il existe des CD14 ++ CD16- classiques, CD14 ++ CD16 + intermédiaire et les monocytes CD14 + CD16 ++ non classiques. Le critère d'évaluation principal de la mort cardiovasculaire, de l'infarctus aigu du myocarde ou de l'AVC non hémorragique était associé à des comptes plus élevés de monocytes totaux, CD14 ++ CD16 + et CD14 ++ CD16-, mais pas de CD14 + CD16 ++.

peu de temps après la découverte, les cellules CD14 + CD16 + se sont avérées largement élargi dans des conditions inflammatoires telles que la septicémie où ils constituent environ 50% de tous les monocytes (Fingerle et *al.* 1993). Chaque sous-ensemble présente différentes fonctions immunitaires, l'activité phagocytaire, le profil des cytokines et la capacité de régénération.

Dans certains type de maladie cardiaque, les monocytes classiques peuvent promouvoir la coagulation, et la déstabilisation de la plaque d'athérosclérose, et les non classiques « patrouiller » contribuent à l'immunosurveillance des des tissus. Leur capacité à ramper sur l'endothélium leur permet de contrôler l'interface endothéliale-sang coagulation, (Wong et *al.* 2011; Cros et *al.* 2010b; Smedman et *al.* 2012).

la division des monocytes CD16 + en monocytes anti-inflammatoires CD14 + + CD16 + et CD14 + CD16 ++ pro-inflammatoires est actuellement déconseillée (Ziegler-Heitbrock et *al.* 2010).

Ainsi, les monocytes CD16 + ont même été proposés pour jouer des rôles protecteurs et réparateurs, plutôt que de promouvoir la plaque (Mehta and Reilly, 2012).

les cellules CD14 + CD16 ++ non classiques sont les monocytes les plus matures et elles partagent de nombreuses caractéristiques moléculaires et phénotypiques avec les macrophages tissulaires (Idzkowska et *al.* 2015).

1.3. Arginase

1.3.1. Définition

L'arginase est exprimée dans la plus part des cellules du système immunitaire de la souris et de l'homme (Corware et al. 2014). Chez les mammifères deux isoformes d'arginase existent (arginase I et arginase II). L'arginase-1 est présente dans le foie (dans la membrane des hépatocytes, les cellules du foie) tandis que l'arginase-2 se retrouve dans différents organes. Cette enzyme joue un rôle important dans la régulation de l'immunité des cellules (Corware et al. 2014). Elle a été détectée dans les cellules mononucléaires (PBMC) du sang périphériques après une lésion (Ochoa et al. 2001). Elle est induite aussi dans les cellules myéloïdes principalement par les cytokines Th2 et des agents inflammatoires et participe à une variété de maladies inflammatoires par la régulation négative de la synthèse d'oxyde nitrique, l'induction de la fibrose et la régénération tissulaire (Maarsingh et al. 2009).

1.3.2. Monoxyde d'azote (NO)

Le NO est impliqué dans de nombreuses fonctions immunes, où il agit comme une molécule stimulatrice du système immunitaire et régulatrice de la synthèse des cytokines proinflammatoires par les monocytes/macrophages (Baker et al, 2009). Il régule aussi la migration des polynucléaires neutrophiles lors de l'inflammation (Tadié et al, 2009).

1.3.3. Produits de l'arginase

L'arginase est une enzyme qui catalyse la conversion du L-arginine en L-ornithine et l'urée, L-ornithine peut encore être métabolisé en polyamines, via ornithine décarboxylase (ODC). Les polyamines cationiques sont de petites molécules qui participent à une variété de fonctions cellulaires fondamentales (par exemple, la prolifération cellulaire, le transport membranaire). Le métabolisme de la L-ornithine par l'intermédiaire d'ornithineaminotransférase (OAT) génère la L-proline, ce qui est un composant essentiel du collagène (Munder, 2009).

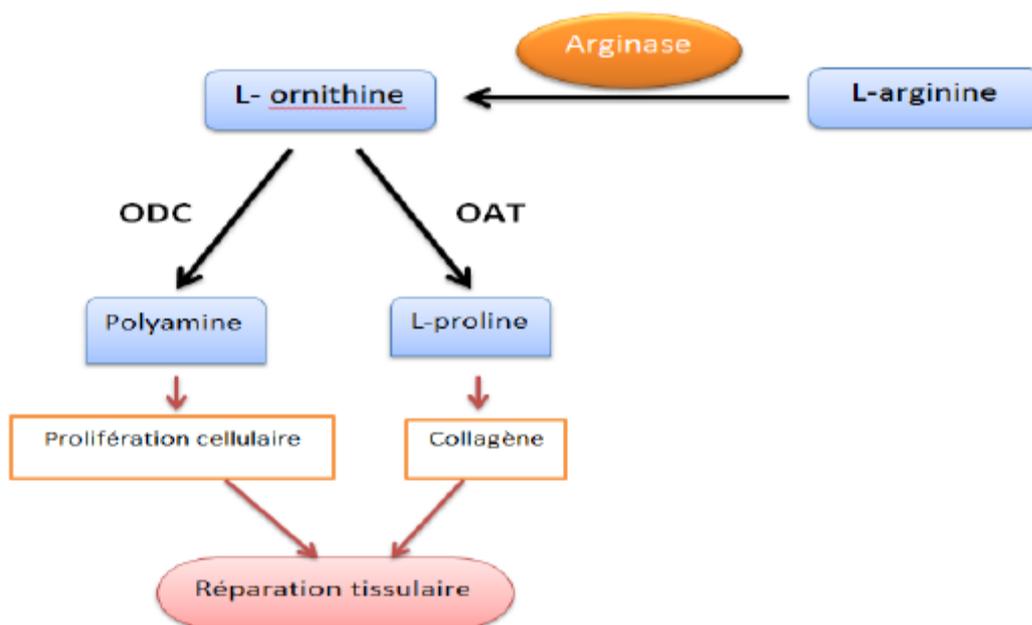


Figure 1.7. Métabolisme de la L-arginine par l'arginase et ses produits obtenus.

1.3.4. Arginase et immunité

Chez l'homme, l'arginase a été détectée dans les cellules périphériques mononucléaires du sang périphérique (PBMC) après la lésion, les macrophages du liquide synovial inflammatoire (en raison de l' arginase II) des patients atteints d' arthrite, incendiaire les cellules du liquide de lavage broncho alvéolaire des patients asthmatiques, les lésions psoriasiques, des monocytes activés chez les patients atteints de maladies auto-immunes et dans les PBMC des patients atteints de tuberculose pulmonaire active(Munder, 2009). Cependant, dans les macrophages, Arg-I et Arg-II semblent jouer une fonction inverse (Yang and Ming, 2014).

Le catabolisme de la L-arginine par l'arginase peut réguler la disponibilité de la L-arginine, et donc l'efficacité des réponses des lymphocytes T (Munder, 2009).

L'épuisement de L-arginine par la médiation de l'arginase peut conduire à la mort cellulaire directe, vu qu'elle a été suggérée comme un agent anti-tumoral (Yang and Ming, 2014).

1.3.5. Arginase et l'ischémie myocardique

Deux enzymes distinctes de l'arginase (1 et 2) régulent de manière critique la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO) en entrant en compétition avec la NO synthase pour leur substrat commun, la L-arginine (Tratsiakovich et al. 2013). la surproduction du NO; considéré comme un vaso-dilatateur important induit un stress oxydatif dans la cellule et provoque le

dysfonctionnement endothélial, l'augmentation de l'activité de l'arginase permet la diminution de la disponibilité du monoxyde d'azote évitant ainsi le dysfonctionnement endothélial.

1.4. Aspirine

1.4.1 Définition

L'acide acétylsalicylique ASA est plus connu sous le terme d'aspirine, la première marque sous laquelle il a été commercialisé. L'aspirine a des propriétés antipyrétiques, analgésiques, anti-inflammatoires et anticoagulantes. On l'utilise pour faire baisser la fièvre, diminuer les douleurs, réduire les inflammations ou favoriser la circulation sanguine (Tatham et *al.* 2017). Les effets anti-inflammatoires de l'aspirine sont connus depuis longtemps et impliquent de multiples processus : inhibition de la production de prostaglandines, réduction de la production d'anticorps ainsi que la formation des complexes antigènes/anticorps et blocage de la libération d'histamine stimulée par les antigènes. Les salicylés ont aussi la propriété de réduire l'augmentation de la perméabilité capillaire et donc de l'œdème observé lors de tout processus inflammatoire(Weill and batteux, 2003).

L'aspirine fait baisser la fièvre (antipyrétique) en réduisant la production de prostaglandines dans l'hypothalamus, thermostat de la température corporelle.

Elle réduit la douleur (analgésique) en bloquant la production des hormones responsables des messages transmis aux récepteurs de la douleur dans le cerveau, d'où son efficacité sur les migraines et les douleurs d'origines diverses. Par le même mode d'action, elle réduit les inflammations (AINS) résultant d'une dilatation vasculaire, comme les coups de chaleur, qui ne s'accompagnent pas forcément de coups de soleil.

L'acide acétylsalicylique pourrait avoir une action sur le système immunitaire(Jäpel et *al.* 1994) en stimulant légèrement (à faible dose) ou au contraire en inhibant (à forte dose) la production des cytokines(Hartel et *al.* 2004).

1.4.2. Indications thérapeutiques et prophylactiques

1.4.2.1. Maladies cardio-vasculaires

L'aspirine prévient efficacement la formation de caillots de sang dans les vaisseaux sans causer de dommages significatifs à l'organisme. Le bénéfice de cette prise a été prouvé en prévention secondaire(Collaboration, 2002), c'est-à-dire, après un premier accident vasculaire et elle est largement préconisée dans ce cas. Le bénéfice excède

significativement le risque majoré d'hémorragie dans ce cas. Son efficacité dans la prévention des accidents lors d'une artérite des membres inférieurs n'est cependant pas prouvée.

Son utilisation en prévention primaire (c'est-à-dire, avant même l'apparition d'une maladie vasculaire) reste plus discutée : l'efficacité semble être partielle (diminution des IM mais tend vers l'augmentation des accidents vasculaires cérébraux de type (hémorragique) et n'a été testée que sur des populations bien ciblées (médecins)(SteeringCommittee of the PhysiciansHealthStudyResearch Group*, 1989) ou femmes de plus de 45 ans avec une diminution modérée des accidents vasculaires cérébraux mais un effet sur la mortalité et la morbidité cardio-vasculaire non significatif(Ridker et al., 2005) Des différences d'efficacité chez l'homme et la femme ont aussi été constatées. Les résultats sont plus mitigés pour d'autres études, bien qu'elles soient faites chez des personnes dites « à hauts risques »(Fowkes, 2010).

Malgré l'absence de preuves solides, les recommandations médicales préconisent l'emploi de l'aspirine en prévention primaire chez les patients dits « à hauts risques »(Nicolucci et al. 2007).

Une « résistance à l'aspirine » est décrite chez certains patients, conduisant à une anti-agrégation plaquettaire insuffisante(Hennekens, 2004) et concernerait environ 5 % des patients(Gum et al. 2001), avec un risque théorique supérieur d'accidents cardiaques. Cette résistance serait plus liée avec la forme gastro résistante de la présentation de l'aspirine, conduisant à une absorption différée ou réduite qu'avec la molécule elle-même(Grosser et al. 2013).

L'utilisation de l'aspirine, comme la prévention des maladies cardiaques et des AVC(contrôle de la tension artérielle, gestion du cholestérol...ect) (Tchwenko et al. 2015). L'aspirine est un traitement précoce efficace, sûr et peu coûteux de l'infarctus aigu du myocarde, et peut améliorer considérablement la survie (IAM)(Gao et al. 2014).

1.4.3. Action de l'aspirine dans les plaquettes

L'aspirine inhibe la production de prostaglandines et de thromboxanes, par une réaction chimique d'acétylation qui inhibe de façon irréversible les enzymes cyclo-oxygénase (COX1 et COX2), des enzymes participant à la production de prostaglandines et de thromboxanes (Sambu et al. 2013).

La COX1 est présente de façon constitutive dans les plaquettes. Elle permet, à partir de l'acide arachidonique la production de PGH₂, précurseur du thromboxane(TX) A₂. Le TXA₂ active les plaquettes, amplifie sa propre production et provoque la vasoconstriction; c'est un système d'amplification de l'activation plaquettaire.

La COX2 est inductible et trouvée dans les cellules nucléées comme l'endothélium ou dans les monocytes. Sa présence dans les plaquettes est controversée. Elle est impliquée dans la synthèse de PG médiatrice de l'inflammation, de PGL₂, induisant une vasodilatation, et de façon moindre, de TXA₂. L'action inhibitrice de l'aspirine paraît beaucoup plus importante pour la COX1 que pour la COX2.

La compréhension des mécanismes de résistances à l'aspirine pourra conduire à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques d'inhibition du fonctionnement plaquettaire de manière permanente, c'est-à-dire durant toute la durée de vie des plaquettes (entre sept et quinze jours). Il favorise par ce biais la circulation et peut servir pour prévenir les infarctus (du myocarde ou d'autres organes), en évitant la formation de caillots (thrombose)(Fisher and Knappertz, 2006).

1.4.4. Action de l'aspirine dans les cellules endothéliales

L'aspirine, un médicament antithrombotique, est cliniquement utilisée pour la prévention secondaire des accidents ischémiques transitoires (AIT), des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et des maladies coronariennes qui sont étroitement liés à l'athérosclérose. Ils ont montré que l'aspirine supprime l'activation du NF- κ B induite par le TNF- α dans les cellules endothéliales, pour inhiber les expressions de la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire-1 (VCAM-1) et E-sélectine, et l'adhésion des monocytes à l'endothélium(Yang et al., 2004).

Le TNF- α induit la fractalkine (CX3CL1) et son récepteur CX3CR1 dans les cellules endothéliales par activation du NF- κ B. Les inhibiteurs de NF- κ B peuvent réduire l'expression de CX3CL1, et la modulation de la signalisation de CX3CL1 / CX3CR1 a été proposée comme nouvelle cible pour l'aspirine(Szukiewicz et al. 2015).

CX3CL1 / Fractalkine, une chimiokine spécifique des monocytes et des cellules NK, est induite de manière synergique par le TNF- α et l'IFN- γ dans les cellules endothéliales vasculaires.

L'infiltration et l'accumulation de monocytes / macrophages dans l'espace sous-endothélial sont des caractéristiques pathologiques importantes de l'athérosclérose(Glass and Witztum,

2001). Le TNF- α et l'IFN- γ , cytokines pro-inflammatoires majeures, sont détectés à des niveaux particulièrement élevés par rapport aux cytokines anti-inflammatoires (par exemple IL-4, IL-10) (Ilhan, 2015).

Dans les domaines de l'immunologie et de la virologie, on sait qu'un traitement simultané avec TNF- α et IFN- γ induit de manière synergique les réponses antivirales. Le TNF- α active NF- κ B (NF- κ B), IFN- γ active JAK et sa molécule aval subséquente, STAT1. On pense que la synergie fonctionnelle entre le TNF- α et l'IFN- γ est médiée par la diaphonie du signal entre la voie JAK-STAT et le système NF- κ B (Matsumiya et al. 2010).

CX3CL1 est un acteur important dans la production de diverses maladies inflammatoires, y compris la formation de la plaque athérosclérotique. Les activités biologiques de CX3CL1 sont médiées par son seul récepteur CX3CR1, un récepteur sept-transmembranaire lié à la protéine Gai (Kim et al. 2011). CX3CR1 est exprimé dans les cellules endothéliales, les mastocytes, les monocytes, les cellules tueuses naturelles (NK), les cellules microgliales, les neurones et les sous-populations de lymphocytes T (Clark et al., 2011). Les cellules endothéliales expriment des taux substantiels de CX3CL1 et envisagent des effets synergiques supplémentaires du TNF- α et de IFN- γ (Matsumiya et al., 2010; Garcia et al., 2000) L'inhibition de la voie de signalisation CX3CL1 / CX3CR1 peut être associée à un risque moindre d'athérosclérose ainsi qu'une diminution de l'incidence dans les épisodes de déstabilisation de la plaque (Apostolakis and Spandidos, 2013).

Le TNF- α induit également l'expression de CX3CL1 et CX3CR1 dans les cellules vasculaires, et cette induction est médiée par l'activation de (NF- κ B) (Chen et al. 2003). Les principaux récepteurs du TNF- α , et le TNFR1 (CD120a) peut être détecté dans presque tous les types de cellules, y compris les cellules endothéliales. Ce récepteur peut activer la transcription de NF- κ B, moduler la réponse inflammatoire et médier l'apoptose (Cabal-Hierro and Lazo, 2012). Ayant prouvé que les inhibiteurs spécifiques de la NF- κ B réduisaient l'expression de CX3CL1, la modulation de la voie de signalisation CX3CL1 / CX3CR1 et TNF- α / TNFR1 dans des cellules endothéliales a été récemment proposée comme nouvelle cible pour l'aspirine (Liu et al. 2010; Noels and Weber, 2010).

Conclusion et perspective

Les monocytes jouent un rôle crucial pendant les phases de l'évolution de l'athérosclérose ; cause principale des cardiopathies ischémiques notamment l'infarctus du myocarde. Comme défense immunitaire innée, les monocytes produisent des dérivés d'oxygène et d'azote tels que le peroxyde d'hydrogène et le monoxyde d'azote, ces produits régulent l'activité cytotoxique de la cellule vis-à-vis des agents pathogènes. La surproduction du NO ; considéré comme un vaso-dilatateur important induit un stress oxydatif dans la cellule et provoque le dysfonctionnement endothélial, l'augmentation de l'activité de l'arginase permet la diminution de la disponibilité du monoxyde d'azote évitant ainsi le dysfonctionnement endothélial.

L'aspirine connue pour ses effets anti-inflammatoires et anti-thrombotiques a longtemps été utilisée pour diminuer le risque d'infarctus du myocarde à titre préventif mais aussi dans le traitement de la maladie.

Le travail effectué au cours de ce mémoire a permis d'étudier l'effet de l'aspirine sur l'activité de l'arginase des monocytes de patients atteints d'infarctus du myocarde.

En terme de prospectif, il serait judicieux de confirmer cet effet modulateur de l'aspirine en identifiant la sous-population des monocytes vers laquelle ils se sont différenciés par immunofluorescence et en utilisant des marqueurs spécifiques tels que le CD14 et le CD16. Selon le niveau d'expression de ces marqueurs, les monocytes se différencieront en monocytes classiques, intermédiaires ou non classiques et auront un profil pro ou anti-inflammatoire.

Chapitre 6 : Bibliographie

A

Ancuta, Petronela, Ravi Rao, Ashlee Moses, Andrew Mehle, Sunil K. Shaw, F. William Luscinskas, et Dana Gabuzda. « Fractalkine Preferentially Mediates Arrest and Migration of CD16 + Monocytes ». *The Journal of Experimental Medicine* 197, no 12 (16 juin 2003): 1701-7.

Ancuta, Petronela, Jianbin Wang, et Dana Gabuzda. « CD16 + Monocytes Produce IL-6, CCL2, and Matrix Metalloproteinase-9 upon Interaction with CX3CL1-Expressing Endothelial Cells ». *Journal of Leukocyte Biology* 80, no 5 (novembre 2006): 1156-64.

Auffray, C., D. Fogg, M. Garfa, G. Elain, O. Join-Lambert, S. Kayal, S. Sarnacki, A. Cumano, G. Lauvau, et F. Geissmann. « Monitoring of Blood Vessels and Tissues by a Population of Monocytes with Patrolling Behavior ». *Science* 317, no 5838 (3 août 2007): 666-70.

Auffray, Cedric, Michael H. Sieweke, et Frederic Geissmann. « Blood Monocytes: Development, Heterogeneity, and Relationship with Dendritic Cells ». *Annual Review of Immunology* 27, no 1 (avril 2009): 669-92.

Anderson, T. R., et T. A. Slotkin. « Maturation of the Adrenal Medulla--IV.Effects of Morphine ». *Biochemical Pharmacology* 24, no 16 (15 août 1975): 1469-74.

Apostolakis, Stavros, et Demetrios Spandidos. « Chemokines and Atherosclerosis: Focus on the CX3CL1/CX3CR1 Pathway ». *Acta Pharmacologica Sinica* 34, no 10 (octobre 2013): 1251-56.

B

Baeten, Dominique, Annemieke M. H. Boots, Peter G. A. Steenbakkers, Dirk Elewaut, EboBos, Gijs F. M. Verheijden, Gust Verbruggen, et al. « Human cartilage gp-39+,CD16+ monocytes in peripheral blood and synovium: Correlation with joint destruction in rheumatoid arthritis ». *Arthritis & Rheumatism* 43, no 6 (juin 2000): 1233-43.

Belge, Kai-Uwe, Farshid Dayyani, Alexia Horelt, Maciej Siedlar, Marion Frankenberger, Bernhard Frankenberger, Terje Espevik, et Löms Ziegler-Heitbrock. « The Proinflammatory CD14+CD16+DR++ Monocytes Are a Major Source of TNF ». *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950) 168, no 7 (1 avril 2002): 3536-42.

Bose, K. S., et R. H. Sarma. « Delineation of the Intimate Details of the Backbone and Biophysical Research Communications 66, no 4 (27 octobre 1975): 1173-79.

Biomarkers in Medicine 3, no 4 (août 2009): 411-28.

C

Clarke, Murray, et Martin Bennett. « The Emerging Role of Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis in Atherosclerosis and Plaque Stability ». *American Journal of Nephrology* 26, no 6 (2006): 531-35.

Chow, Y. W., R. Pietranico, et A. Mukerji. « Studies of Oxygen Binding Energy to Hemoglobin Molecule ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 66, no 4 (27 octobre 1975): 1424-31.

Combadiere, C., S. Potteaux, M. Rodero, T. Simon, A. Pezard, B. Esposito, R. Merval, A. Proudfoot, A. Tedgui, et Z. Mallat. « Combined Inhibition of CCL2, CX3CR1, and CCR5 Abrogates Ly6Chi and Ly6Clo Monocytosis and Almost Abolishes Atherosclerosis in Hypercholesterolemic Mice ». *Circulation* 117, no 13 (24 mars 2008): 1649-57.

Cortez-Retamozo, V., M. Etzrodt, A. Newton, P. J. Rauch, A. Chudnovskiy, C. Berger, R. J. H. Ryan, et al. « Origins of Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, no 7 (14 février 2012): 2491-96.

Cros, Jérôme, Nicolas Cagnard, Kevin Woollard, Natacha Patey, Shen-Ying Zhang, Brigitte Senechal, Anne Puel, et al. « Human CD14^{dim} Monocytes Patrol and Sense Nucleic Acids and Viruses via TLR7 and TLR8 Receptors ». *Immunity* 33, no 3 (septembre 2010): 375-86.

Cabal-Hierro, Lucía, et Pedro S. Lazo. « Signal Transduction by Tumor Necrosis Factor Receptors ». *Cellular Signalling* 24, no 6 (juin 2012): 1297-1305.

Chen, Yung-Ming, Chao-Jung Tu, Kung-Yu Hung, Kwan-Dun Wu, Tun-Jun Tsai, et Bor-Shen Hsieh. « Inhibition by Pentoxifylline of TNF- α -Stimulated Fractalkine Production in Vascular Smooth Muscle Cells: Evidence for Mediation by NF- κ B down-Regulation ». *British Journal of Pharmacology* 138, no 5 (mars 2003): 950-58.

Clark, Anna K., Amelia A. Staniland, et Marzia Malcangio. « Fractalkine/CX3CR1 Signalling in Chronic Pain and Inflammation ». *Current Pharmaceutical Biotechnology* 12, no 10 (octobre 2011): 1707-14.

Collaboration, A. T. « Collaborative Meta-Analysis of Randomised Trials of Antiplatelet Therapy for Prevention of Death, Myocardial Infarction, and Stroke in High Risk Patients ». *BMJ* 324, no 7329 (12 janvier 2002): 71-86.

Corware, Karina, Vanessa Yardley, Christopher Mack, Steffen Schuster, Hafid Al-Hassi, Shanthi Herath, Philip Bergin, et al. « Protein Energy Malnutrition Increases Arginase Activity in Monocytes and Macrophages ». *Nutrition & Metabolism* 11, no 1 (2014): 51.

D

Dent, Ths. « Predicting the Risk of Coronary Heart Disease. II: The Role of Novel Molecular Biomarkers and Genetics in Estimating Risk, and the Future of Risk Prediction ». *Atherosclerosis* 213, no 2 (décembre 2010): 352-62.

Dutta, Partha, Gabriel Courties, Ying Wei, Florian Leuschner, RosticGorbatov, Clinton Robbins, Yoshiko Iwamoto, et al. « Myocardial infarction accelerates atherosclerosis ». *Nature* 487, no 7407 (19 juillet 2012): 325-29.

Dutta, Partha, et Matthias Nahrendorf. « Monocytes in Myocardial Infarction ». *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 35, no 5 (mai 2015): 1066-70.

Dutertre, C.-A., S. Amraoui, A. DeRosa, J.-P. Jourdain, L. Vimeux, M. Goguet, S. Degrelle, et al. « Pivotal Role of M-DC8+ Monocytes from Viremic HIV-Infected Patients in TNF Overproduction in Response to Microbial Products ». *Blood* 120, no 11 (13 septembre 2012): 2259-68.

F

Frank, Anja, Megan Bonney, Stephanie Bonney, Lindsay Weitzel, Michael Koeppen, et Tobias Eckle. « Myocardial ischemia reperfusion injury - from basic science to clinical bedside ». *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 16, no 3 (septembre 2012): 123-32.

Fingerle, G., A. Pforte, B. Passlick, M. Blumenstein, M. Ströbel, et H. W. Ziegler-Heitbrock. « The Novel Subset of CD14+/CD16+ Blood Monocytes Is Expanded in Sepsis Patients ». *Blood* 82, no 10 (15 novembre 1993): 3170-76.

Frankenberger, M., T. Sternsdorf, H. Pechumer, A. Pforte, et H. W. Ziegler-Heitbrock. « Differential Cytokine Expression in Human Blood Monocyte Subpopulations: A Polymerase Chain Reaction Analysis ». *Blood* 87, no 1 (1 janvier 1996): 373-77.

Furth, R. van.« The Mononuclear Phagocyte System ». *Verhandlungen Der DeutschenGesellschaft Fur Pathologie* 64 (1980): 1-11.

Furth, R. van, Z. A. Cohn, J. G. Hirsch, J. H. Humphrey, W. G. Spector, et H. L. Langevoort. « The Mononuclear Phagocyte System: A New Classification of Macrophages, Monocytes, and Their Precursor Cells ». *Bulletin of the World Health Organization* 46, no 6 (1972): 845-52.

Fisher, Matt, et Volker Knappertz. « The Dose of Aspirin for the Prevention of Cardiovascular and Cerebrovascular Events ». *Current Medical Research and Opinion* 22, no 7 (juillet 2006): 1239-48.

Fowkes, F. Gerald R. « Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index A Randomized Controlled Trial ». *JAMA* 303, no 9 (3 mars 2010): 841.

Frankle, R. T. « Nutrition Education in the Medical School Curriculum: A Proposal for Action: A Curriculum Design ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 29, no 1 (janvier 1976): 105-9.

G

Gentek, Rebecca, et Guillaume Hoeffel. « The Innate Immune Response in Myocardial Infarction, Repair, and Regeneration ». In *The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology*, édité par Susanne Sattler et Teresa Kennedy-Lydon, 1003:251-72. Cham: Springer International Publishing, 2017.

Ghattas, Angie, Helen R. Griffiths, Andrew Devitt, Gregory Y. H. Lip, et Eduard Shantsila. « Monocytes in Coronary Artery Disease and Atherosclerosis: Where Are We Now? » *Journal of the American College of Cardiology* 62, no 17 (22 octobre 2013): 1541-51.

Gahmberg, C. G., L. Valmu, S. Fagerholm, P. Kotovuori, E. Ihanus, L. Tian, et T. Pessa-Morikawa. « Leukocyte integrins and inflammation ». *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)* 54, no 6 (1 juin 1998): 549-55.

Gattinoni, Luca, Daniel J. Powell, Steven A. Rosenberg, et Nicholas P. Restifo. « Adoptive immunotherapy for cancer: building on success ». *Nature Reviews Immunology* 6, no 5 (mai 2006): 383-93.

Geissmann, F., M. G. Manz, S. Jung, M. H. Sieweke, M. Merad, et K. Ley. « Development of Monocytes, Macrophages, and Dendritic Cells ». *Science* 327, no 5966 (5 février 2010): 656-61.

Geissmann, Frederic, Steffen Jung, et Dan R. Littman. « Blood Monocytes Consist of Two Principal Subsets with Distinct Migratory Properties ». *Immunity* 19, no 1 (juillet 2003): 71-82.

Goldstein, J. L., Y. K. Ho, S. K. Basu, et M. S. Brown. « Binding Site on Macrophages That Mediates Uptake and Degradation of Acetylated Low Density Lipoprotein, Producing Massive Cholesterol Deposition ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 76, no 1 (janvier 1979): 333-37.

Gordon, Siamon, et Philip R. Taylor. « Monocyte and Macrophage Heterogeneity ». *Nature Reviews Immunology* 5, no 12 (décembre 2005): 953-64.

Gray, J. L., et R. Shankar. « Down Regulation of CD11b and CD18 Expression in Atherosclerotic Lesion-Derived Macrophages ». *The American Surgeon* 61, no 8 (août 1995): 674-679; discussion 679-680.

Gao, Yan, Frederick A. Masoudi, Shuang Hu, Jing Li, Haibo Zhang, Xi Li, Nihar R. Desai, Harlan M. Krumholz, et Lixin Jiang. « Trends in Early Aspirin Use Among Patients With Acute Myocardial Infarction in China, 2001–2011: The China PEACE-Retrospective AMI Study ». *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 3, no 5 (10 octobre 2014).

Garcia, G. E., Y. Xia, S. Chen, Y. Wang, R. D. Ye, J. K. Harrison, K. B. Bacon, H. G. Zerwes, et L. Feng. « NF-KappaB-Dependent Fractalkine Induction in Rat Aortic Endothelial Cells Stimulated by IL-1beta, TNF-Alpha, and LPS ». *Journal of Leukocyte Biology* 67, no 4 (avril 2000): 577-84.

Glass, C. K., et J. L. Witztum. « Atherosclerosis.the Road Ahead ». *Cell* 104, no 4 (23 février 2001): 503-16.

Grosser, T., S. Fries, J. A. Lawson, S. C. Kapoor, G. R. Grant, et G. A. FitzGerald. « Drug Resistance and Pseudoresistance: An Unintended Consequence of Enteric Coating Aspirin ». *Circulation* 127, no 3 (22 janvier 2013): 377-85.

Gum, P. A., K. Kottke-Marchant, E. D. Poggio, H. Gurm, P. A. Welsh, L. Brooks, S. K. Sapp, et E. J. Topol. « Profile and Prevalence of Aspirin Resistance in Patients with Cardiovascular Disease ». *The American Journal of Cardiology* 88, no 3 (1 août 2001): 230-35.

H

Hartman, Joshua, et William H. Frishman. « Inflammation and Atherosclerosis: A Review of the Role of Interleukin-6 in the Development of Atherosclerosis and the Potential for Targeted Drug Therapy ». *Cardiology in Review* 22, no 3 (2014): 147-51.

Heidt, Timo, Gabriel Courties, Partha Dutta, Hendrik B. Sager, Matt Sebas, Yoshiko Iwamoto, Yuan Sun, et al. « Differential Contribution of Monocytes to Heart Macrophages in Steady-State and After Myocardial Infarction Novelty and Significance ». *Circulation Research* 115, no 2 (7 juillet 2014): 284-95.

Hendrickson, W. A., et K. B. Ward. « Atomic Models for the Polypeptide Backbones of Myohemerythrin and Hemerythrin ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 66, no 4 (27 octobre 1975): 1349-56.

Hartel, C., J. von Puttkamer, F. Gallner, T. Strunk, et C. Schultz. « Dose-Dependent Immunomodulatory Effects of Acetylsalicylic Acid and Indomethacin in Human Whole Blood: Potential Role of Cyclooxygenase-2 Inhibition ». *Scandinavian Journal of Immunology* 60, no 4 (octobre 2004): 412-20.

Hennekens, C. H. « Terms and Conditions: Semantic Complexity and Aspirin Resistance ». *Circulation* 110, no 12 (21 septembre 2004): 1706-8.

I

Idzkowska, E., A. Eljaszewicz, P. Miklasz, W. J. Musial, A. M. Tycinska, et M. Moniuszko. « The Role of Different Monocyte Subsets in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Acute Coronary Syndromes ». *Scandinavian Journal of Immunology* 82, no 3 (septembre 2015): 163-73.

Imhof, Beat A., et Michel Aurrand-Lions. « Adhesion Mechanisms Regulating the Migration of Monocytes ». *Nature Reviews Immunology* 4, no 6 (juin 2004): 432-44.

Ilhan, Fulya. « Atherosclerosis and the Role of Immune Cells ». *World Journal of Clinical Cases* 3, no 4 (2015): 345.

J

Jäpel, M., H. Lötzerich, et K. Rogalla. « Role of Acetylsalicylic Acid in Cytokine Stimulation of Macrophages in Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) ». *Mediators of Inflammation* 3, no 6 (1994): 419-24.

K

Knaus, W. A., E. A. Draper, D. P. Wagner, et J. E. Zimmerman. « APACHE II: A Severity of Disease Classification System ». *Critical Care Medicine* 13, no 10 (octobre 1985): 818-29.

Kim, K.-W., A. Vallon-Eberhard, E. Zigmond, J. Farache, E. Shezen, G. Shakhar, A. Ludwig, S. A. Lira, et S. Jung. « In Vivo Structure/Function and Expression Analysis of the CX3C Chemokine Fractalkine ». *Blood* 118, no 22 (24 novembre 2011): e156-67.

L

Li, Jiangbing, Ruihong Liu, Xiaokang Ji, HaoXue, Guang Zhang, Chunxia Wang, Qicai Chen, FuzhongXue, et Lianqun Cui. « Insight into the Spectrum of Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Urban Han Chinese Population by Coronary Computed Tomography Angiography ». Édité par Qing Song. *PLOS ONE* 10, no 7 (7 juillet 2015): e0132188..

Libby, Peter, Matthias Nahrendorf, et Filip K. Swirski. « Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded “Cardiovascular Continuum” ». *Journal of the American College of Cardiology* 67, no 9 (8 mars 2016): 1091-1103.

Libby, Peter, Paul M Ridker, et Göran K. Hansson. « Progress and Challenges in Translating the Biology of Atherosclerosis ». *Nature* 473, no 7347 (mai 2011): 317-25.

Larsson, A., et S. E. Larsson. « The Effects of Ethylene-1-Hydroxy-1, 1-Diphosphonate on Cellular Transformation and Organic Matrix of the Epiphyseal Growth Plate of the Rat--a Light Microscopic and Ultrastructural Study ». *ActaPathologicaEtMicrobiologicaScandinavica. Section A, Pathology* 86, no 3 (mai 1978): 211-23.

Liu, Hong, Deqian Jiang, Shebing Zhang, et Baiqing Ou. « Aspirin Inhibits Fractalkine Expression in Atherosclerotic Plaques and Reduces Atherosclerosis in ApoE Gene Knockout Mice ». *Cardiovascular Drugs and Therapy* 24, no 1 (février 2010): 17-24.

M

McGill, H. C. « George Lyman Duff Memorial Lecture. Persistent Problems in the Pathogenesis of Atherosclerosis ». *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)* 4, no 5 (octobre 1984): 443-51.

Mora, R., F. Lupu, et N. Simionescu. « Prelesional Events in Atherogenesis. Colocalization of Apolipoprotein B, Unesterified Cholesterol and Extracellular Phospholipid Liposomes in the Aorta of Hyperlipidemic Rabbit ». *Atherosclerosis* 67, no 2-3 (octobre 1987): 143-54.

Makar, A. B., K. E. McMartin, M. Palese, et T. R. Tephly. « Formate Assay in Body Fluids: Application in Methanol Poisoning ». *Biochemical Medicine* 13, no 2 (juin 1975): 117-26.

Mehta, N. N., et M. P. Reilly. « Monocyte Mayhem: Do Subtypes Modulate Distinct Atherosclerosis Phenotypes? ». *Circulation: Cardiovascular Genetics* 5, no 1 (1 février 2012): 7-9.

Moore, K. J. « Scavenger Receptors in Atherosclerosis: Beyond Lipid Uptake ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 26, no 8 (1 août 2006): 1702-11.

Matsumiya, T., K. Ota, T. Imaizumi, H. Yoshida, H. Kimura, et K. Satoh. « Characterization of Synergistic Induction of CX3CL1/Fractalkine by TNF- and IFN- in Vascular Endothelial Cells: An Essential Role for TNF- in Post-Transcriptional Regulation of CX3CL1 ». *The Journal of Immunology* 184, no 8 (15 avril 2010): 4205-14.

Mier, P. D., et J. J. van den Hurk. « Lysosomal Hydrolases of the Epidermis. 2. Ester Hydrolases ». *The British Journal of Dermatology* 93, no 4 (octobre 1975): 391-98.

Munder, Markus. « Arginase: An Emerging Key Player in the Mammalian Immune System: Arginase in the Immune System ». *British Journal of Pharmacology* 158, no 3 (octobre 2009): 638-51.

N

Nesbitt, Warwick S., Pierre Mangin, Hatem H. Salem, et Shaun P. Jackson. « The Impact of Blood Rheology on the Molecular and Cellular Events Underlying Arterial Thrombosis ». *Journal of Molecular Medicine* 84, no 12 (28 novembre 2006): 989-95.

Nicolucci, A., G. De Berardis, M. Sacco, et G. Tognoni. « AHA/ADA vs. ESC/EASD Recommendations on Aspirin as a Primary Prevention Strategy in People with Diabetes:

How the Same Data Generate Divergent Conclusions ». *European Heart Journal* 28, no 16 (6 février 2007): 1925-27.

Noels, Heidi, et Christian Weber. « Fractalkine as an Important Target of Aspirin in the Prevention of Atherogenesis: Editorial to: “Aspirin Inhibits Fractalkine Expression in Atherosclerotic Plaques and Reduces Atherosclerosis in ApoE Gene Knockout Mice” by H. Liu et Al. » *Cardiovascular Drugs and Therapy* 24, no 1 (février 2010): 1-3.

Pernow, John, et Christian Jung. « Arginase as a Potential Target in the Treatment of Cardiovascular Disease: Reversal of Arginine Steal? » *Cardiovascular Research* 98, no 3 (1 juin 2013): 334-43.

O

Ong, Sang-Bing, Sauri Hernández-Reséndiz, Gustavo E. Crespo-Avilan, Regina T. Mukhametshina, Xiu-Yi Kwek, Hector A. Cabrera-Fuentes, et Derek J. Hausenloy. « Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities ». *Pharmacology & Therapeutics*, 9 janvier 2018.

Ong, Sang-Bing, Sauri Hernández-Reséndiz, Gustavo E. Crespo-Avilan, Regina T. Mukhametshina, Xiu-Yi Kwek, Hector A. Cabrera-Fuentes, et Derek J. Hausenloy. « Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities ». *Pharmacology & Therapeutics*, 9 janvier 2018.

P

Pant, Sadip, Abhishek Deshmukh, Guru S. GuruMurthy, Naga VenkataPothineni, Thomas Evans Watts, Francesco Romeo, et Jawahar L. Mehta. « Inflammation and Atherosclerosis—Revisited ». *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 19, no 2 (mars 2014): 170-78.

Passlick, B., D. Flieger, et H. W. Ziegler-Heitbrock. « Identification and Characterization of a Novel Monocyte Subpopulation in Human Peripheral Blood ». *Blood* 74, no 7 (15 novembre 1989): 2527-34.

Power, Colm P., Jiang H. Wang, Brian Manning, Malcolm R. Kell, Noel J. Aherne, Noel F. Aherne, Qiong D. Wu, et H. Paul Redmond. « Bacterial Lipoprotein Delays Apoptosis in Human Neutrophils through Inhibition of Caspase-3 Activity: Regulatory Roles for CD14 and TLR-2 ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 173, no 8 (15 octobre 2004): 5229-37.

Passlick, B., D. Flieger, et H. W. Ziegler-Heitbrock. « Identification and Characterization of a Novel Monocyte Subpopulation in Human Peripheral Blood ». *Blood* 74, no 7 (15 novembre 1989): 2527-34.

R

Rogacev, Kyrill S., Bodo Cremers, Adam M. Zawada, Sarah Seiler, Nadine Binder, Philipp Ege, Gunnar Große-Dunker, et al. « CD14++CD16+ Monocytes Independently Predict Cardiovascular Events: A Cohort Study of 951 Patients Referred for Elective Coronary Angiography ». *Journal of the American College of Cardiology* 60, no 16 (16 octobre 2012): 1512-20.

Ross, Russell. « The Pathogenesis of Atherosclerosis: A Perspective for the 1990s ». *Nature* 362, no 6423 (avril 1993): 801-9.

Ridker, Paul M., Nader Rifai, Michael Clearfield, John R. Downs, Stephen E. Weis, J. Shawn Miles, et Antonio M. Gotto. « Measurement of C-Reactive Protein for the Targeting of Statin Therapy in the Primary Prevention of Acute Coronary Events ». *New England Journal of Medicine* 344, no 26 (28 juin 2001): 1959-65.

Ridker, Paul M., Nancy R. Cook, I-Min Lee, David Gordon, J. Michael Gaziano, JoAnn E. Manson, Charles H. Hennekens, et Julie E. Buring. « A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women ». *New England Journal of Medicine* 352, no 13 (31 mars 2005): 1293-1304.

S

Sahoo, Susmita, et Douglas W. Losordo. « Exosomes and Cardiac Repair After Myocardial Infarction ». *Circulation Research* 114, no 2 (17 janvier 2014): 333-44.

Sambu, Nalyaka, Ashwin Radhakrishnan, Nicola Englyst, Nicolas Weir, et Nick Curzen. « "Aspirin Resistance" in Ischemic Stroke: Insights Using Short Thrombelastography ». *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 22, no 8 (novembre 2013): 1412-19.

Schildkraut, J. M., R. H. Myers, L. A. Cupples, D. K. Kiely, et W. B. Kannel. « Coronary Risk Associated with Age and Sex of Parental Heart Disease in the Framingham Study ». *The American Journal of Cardiology* 64, no 10 (15 septembre 1989): 555-59.

Steffen, Lyn M., David R. Jacobs, June Stevens, EyalShahar, Teresa Carithers, et Aaron R. Folsom. « Associations of Whole-Grain, Refined-Grain, and Fruit and Vegetable Consumption with Risks of All-Cause Mortality and Incident Coronary Artery Disease and Ischemic Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 78, no 3 (septembre 2003): 383-90.

Steinberg, D. « Antioxidants and Atherosclerosis. A Current Assessment ». *Circulation* 84, no 3 (septembre 1991): 1420-25.

Swirski, Filip K., et Matthias Nahrendorf. « Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure ». *Science (New York, N.Y.)* 339, no 6116 (11 janvier 2013): 161-66.

Saederup, N., L. Chan, S. A. Lira, et I. F. Charo. « Fractalkine Deficiency Markedly Reduces Macrophage Accumulation and Atherosclerotic Lesion Formation in CCR2^{-/-} Mice: Evidence for Independent Chemokine Functions in Atherogenesis ». *Circulation* 117, no 13 (24 mars 2008): 1642-48. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743872>.

Saleh, M. N., S. J. Goldman, A. F. LoBuglio, A. C. Beall, H. Sabio, M. C. McCord, L. Minasian, R. K. Alpaugh, L. M. Weiner, et D. H. Munn. « CD16⁺ Monocytes in Patients with Cancer: Spontaneous Elevation and Pharmacologic Induction by Recombinant Human Macrophage Colony-Stimulating Factor ». *Blood* 85, no 10 (15 mai 1995): 2910-17.

Schlitt, Axel, Gunnar H. Heine, Stefan Blankenberg, Christine Espinola-Klein, Joern F. Dopheide, Christoph Bickel, Karl J. Lackner, et al. « CD14⁺CD16⁺ Monocytes in Coronary Artery Disease and Their Relationship to Serum TNF- α Levels ». *Thrombosis and Haemostasis*, 2 juin 2004.

Smedman, C., T. Ernemar, L. Gudmundsdotter, P. Gille-Johnson, A. Somell, K. Nihlmark, B. Gårdlund, J. Andersson, et S. Paulie. « FluoroSpot Analysis of TLR-Activated Monocytes Reveals Several Distinct Cytokine-Secreting Subpopulations: FluoroSpot Analysis of Human Monocytes ». *Scandinavian Journal of Immunology* 75, no 2 (février 2012): 249-58.

Smith, R. J., et R. G. Bryant. « Metal Substitutions Incarbonic Anhydrase: A Halide Ion Probe Study ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 66, no 4 (27 octobre 1975): 1281-86.

Swirski, Filip K., Peter Libby, Elena Aikawa, Pilar Alcaide, F. William Luscinskas, Ralph Weissleder, et Mikael J. Pittet. « Ly-6Chi Monocytes Dominate Hypercholesterolemia-Associated Monocytosis and Give Rise to Macrophages in Atheromata ». *Journal of Clinical Investigation* 117, no 1 (2 janvier 2007): 195-205.

Smith, R. J., et R. G. Bryant. « Metal Substitutions Incarbonic Anhydrase: A Halide Ion Probe Study ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 66, no 4 (27 octobre 1975): 1281-86.

Stanley, Edith D. « Increased Virus Shedding With Aspirin Treatment of Rhinovirus Infection ». *JAMA* 231, no 12 (24 mars 1975): 1248.

Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group*. « Final Report on the Aspirin Component of the Ongoing Physicians' Health Study ». *New England Journal of Medicine* 321, no 3 (20 juillet 1989): 129-35.

Szukiewicz, Dariusz, MalgorzataWojciechowska, Anna Bilska, Aleksandra Stangret, GrzegorzSzewczyk, Tarun Kumar Mittal, Mateusz Watroba, et Jan Kochanowski. « Aspirin

Action in Endothelial Cells: Different Patterns of Response Between Chemokine CX3CL1/CX3CR1 and TNF- α /TNFR1 Signaling Pathways ». *Cardiovascular Drugs and Therapy* 29, no 3 (2015): 219-29.

T

Tanikawa, Toshinori, Hiroshi Kanatsuka, Ryohji Koshida, Mitsuaki Tanaka, Akihiko Sugimura, Toshinobu Kumagai, Masahito Miura, Tatsuya Komaru, et Kunio Shirato. « Role of Pertussis Toxin-Sensitive G Protein in Metabolic Vasodilation of Coronary Microcirculation ». *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 279, no 4 (octobre 2000): H1819-29.

Task Force Members, K. Thygesen, J. S. Alpert, H. D. White, Biomarker Group, A. S. Jaffe, F. S. Apple, et al. « Universal Definition of Myocardial Infarction: Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on Behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction ». *European Heart Journal* 28, no 20 (7 septembre 2007): 2525-38.

Thygesen, Kristian, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman, Harvey D. White, et the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. « Third Universal Definition of Myocardial Infarction ». *Nature Reviews Cardiology* 9, no 11 (novembre 2012): 620-33.

Tallone, Tiziano, Giovanna Turconi, Gianni Soldati, Giovanni Pedrazzini, Tiziano Moccetti, et Giuseppe Vassalli. « Heterogeneity of Human Monocytes: An Optimized Four-Color Flow Cytometry Protocol for Analysis of Monocyte Subsets ». *Journal of Cardiovascular Translational Research* 4, no 2 (avril 2011): 211-19.

Tatham, Michael H., Christian Cole, Paul Scullion, Ross Wilkie, Nicholas J. Westwood, Lesley A. Stark, et Ronald T. Hay. « A Proteomic Approach to Analyze the Aspirin-mediated Lysine Acetylation ». *Molecular & Cellular Proteomics : MCP* 16, no 2 (février 2017): 310-26.

Tchwenko, Samuel, Eleanor Fleming, et Geraldine S. Perry. « Aspirin Use for the Primary Prevention of Myocardial Infarction Among Men in North Carolina, 2013 ». *Preventing Chronic Disease* 12 (19 novembre 2015).

Tratsiakovich, Yavor, Jiangning Yang, Adrian Thomas Gonon, Per-Ove Sjöquist, et John Pernow. « Arginase as a Target for Treatment of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury ». *European Journal of Pharmacology* 720, no 1-3 (novembre 2013): 121-23.

U

Usman, Ammara, Domenico Ribatti, Umar Sadat, et Jonathan H Gillard. « From Lipid Retention to Immune-Mediate Inflammation and Associated Angiogenesis in the

Pathogenesis of Atherosclerosis ». *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 22, no 8 (2015): 739-49.

V

Vacheron, André, Jean-Paul Bounhoure, et Groupe de travail de la Commission IV (Maladies cardiovasculaires). « [Secondary prevention after myocardial infarction] ». *Bulletin De l'Académie Nationale De Médecine* 191, no 8 (novembre 2007): 1763-77.

Valledor, A. F., F. E. Borràs, M. Cullèll-Young, et A. Celada. « Transcription Factors That Regulate Monocyte/Macrophage Differentiation ». *Journal of Leukocyte Biology* 63, no 4 (avril 1998): 405-17.

W

Walldius, Göran, et Ingmar Jungner. « Apolipoprotein A-I versus HDL Cholesterol in the Prediction of Risk for Myocardial Infarction and Stroke »: *Current Opinion in Cardiology* 22, no 4 (juillet 2007): 359-67.

Winkelmann, Bernhard R, Klaus von Holt, et Martin Unverdorben. « Smoking and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Part I: Atherosclerotic Disease Process ». *Biomarkers in Medicine* 3, no 4 (août 2009): 411-28.

Wei, Suwen, Sayan Nandi, Violeta Chitu, Yee-Guide Yeung, Wenfeng Yu, Minmei Huang, Lewis T. Williams, Haishan Lin, et E. Richard Stanley. « Functional Overlap but Differential Expression of CSF-1 and IL-34 in Their CSF-1 Receptor-Mediated Regulation of Myeloid Cells ». *Journal of Leukocyte Biology* 88, no 3 (septembre 2010): 495-505.

Wong, K. L., J. J.-Y. Tai, W.-C. Wong, H. Han, X. Sem, W.-H. Yeap, P. Kourilsky, et S.-C. Wong. « Gene Expression Profiling Reveals the Defining Features of the Classical, Intermediate, and Nonclassical Human Monocyte Subsets ». *Blood* 118, no 5 (4 août 2011): e16-31.

Wong, Kok Loon, Wei Hseun Yeap, June Jing Yi Tai, Siew Min Ong, Truong Minh Dang, et Siew Cheng Wong. « The Three Human Monocyte Subsets: Implications for Health and Disease ». *Immunologic Research* 53, no 1-3 (septembre 2012): 41-57.

Y

Yang, Yi-Yuan, Chaur-Jong Hu, Su-Mei Chang, Tzu-Yi Tai, et Sy-Jye Leu. « Aspirin Inhibits Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Interleukin-8 Expression in TNF- α Stimulated Human Umbilical Vein Endothelial Cells ». *Atherosclerosis* 174, no 2 (1 juin 2004): 207-13.

Yu, R. K., et S. H. Lee. « In Vitro Biosynthesis of Sialosylgalactosylceramide (G7) by Mouse Brain Microsomes ». *The Journal of Biological Chemistry* 251, no 1 (10 janvier 1976): 198-203.

Yang, Zhihong, et Xiu-Fen Ming. « Functions of Arginase Isoforms in Macrophage Inflammatory Responses: Impact on Cardiovascular Diseases and Metabolic Disorders ». *Frontiers in Immunology* 5 (27 octobre 2014).

Z

Zembala, M., W. Uracz, I. Ruggiero, B. Mytar, et J. Pryjma. « Isolation and Functional Characteristics of FcR+ and FcR- Human Monocyte Subsets ». *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950) 133, no 3 (septembre 1984): 1293-99.

Ziegler-Heitbrock, H.W.L., et R.J. Ulevitch. « CD14: Cell Surface Receptor and Differentiation Marker ». *Immunology Today* 14, no 3 (janvier 1993): 121-25.

Ziegler-Heitbrock, L., P. Ancuta, S. Crowe, M. Dalod, V. Grau, D. N. Hart, P. J. M. Leenen, et al. « Nomenclature of Monocytes and Dendritic Cells in Blood ». *Blood* 116, no 16 (21 octobre 2010): e74-80.

Ziegler-Heitbrock, Loems. « The CD14+ CD16+ Blood Monocytes: Their Role in Infection and Inflammation ». *Journal of Leukocyte Biology* 81, no 3 (mars 2007): 584-92.

Zimmermann, Henning W., Sebastian Seidler, Jacob Nattermann, Nikolaus Gassler, Claus Hellerbrand, Alma Zerneck, Jens J. W. Tischendorf, et al. « Functional Contribution of Elevated Circulating and Hepatic Non-Classical CD14+CD16+ Monocytes to Inflammation and Human Liver Fibrosis ». Édité par Patricia T. Bozza. *PLoS ONE* 5, no 6 (10 juin 2010): e11049.

Résumé

Introduction : l'infarctus du myocarde, communément appelé crise cardiaque est une maladie inflammatoire aigue qui fait appel aux cellules du système immunitaire inné et acquis. Les monocytes jouent un rôle important dans le mécanisme qui déclenche l'athérosclérose et ils sont impliqués dans l'évolution de la maladie. Ces cellules produisent des dérivés d'oxygène et d'azote notamment le monoxyde d'azote NO dont sa production est régulée par une enzyme : l'arginase.

Objectif : évaluer l'effet de l'aspirine sur l'activité d'arginase dans les monocytes des patients atteints de cardiopathie ischémique.

Matériels et méthodes : les monocytes ont été isolés à partir des cellules mononuclés du sang périphériques de patients atteints d'infarctus du myocarde et de témoins sains et mis en culture après traitement de 24 heures à l'aspirine. L'activité de l'arginase a été déterminée après mesure des taux de l'urée et des protéines totales au niveau des lysats cellulaires récupérés. L'analyse statistique a été faite par le logiciel SPSS version 24.0. une unité d'enzyme a été définie comme la quantité d'enzyme qui catalyse la formation de 1 μmol d'urée / min.

Résultats: En comparaison avec les témoins sains, le traitement à l'aspirine module significativement l'activité de l'arginase.

Conclusion : l'activité de l'arginase joue un rôle dans la polarisation des monocytes.

Mots clé : cardiopathie ischémique, aspirine, monocyte, arginase.

Abstract

Introduction: myocardial infarction, commonly known as heart attack, is an acute inflammatory disease that uses the cells of the innate and acquired immune system. Monocytes play an important role in the mechanism that triggers atherosclerosis and they are involved in the evolution of the disease. These cells produce oxygen and nitrogen derivatives, in particular nitrogen monoxide NO, whose production is regulated by an enzyme: arginase.

Objectives: to evaluate the effect of aspirin on arginase activity in the monocyte of patients with ischemic heart disease.

Materials and methods: monocytes were isolated from peripheral blood mononuclear cells of patients with myocardial infarction and healthy controls and cultured after 24 hours of aspirin treatment. Arginase activity was determined after measurement of urea and total proteins levels in the cell lysats. The statistical analysis was done by SPSS software version 24.0. An enzyme unit was defined as the amount of enzyme that catalyzes the formation of 1 μmol urea / min.

Results: In comparison with healthy controls, aspirin treatment significantly modulates arginase activity.

Conclusion: the activity of arginase plays a role in the polarization of monocytes.

Keywords: myocardial infarction, monocyte, aspirin, arginase.

ملخص

مقدمة: احتشاء عضلة القلب ، المعروف باسم النوبة القلبية ، هو مرض التهابي حاد يستخدم خلايا الجهاز المناعي الفطري والمكتسب. تلعب خلايا احادية النواة دورًا هامًا في آلية تصلب الشرايين كما تنتج هذه الخلايا مشتقات الأوكسجين و النيتروجين مثل أكسيد النيتريك، والذي ينظم إنتاجه إنزيم: أرجيناز.

الغرض: تقييم تأثير الاسبرين على نشاط الارجيناز في الخلايا.
الادوات والتجارب المستعملة: تم عزل الخلايا الأحادية من خلايا الدم أحادية النواة من المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب وأشخاص أصحاء. بعد 24 ساعة من العلاج بالخلايا بالأسبرين. تم قياس نشاط الارجيناز بعد تحديد مستوى اليوريا والبروتينات الكلية في محلة الخلايا.
النتائج : بالمقارنة مع الضوابط الصحية ، فإن معالجة الأسبرين تعدل بشكل ملحوظ نشاط أرجيناز.

الخلاصة: نشاط الارجيناز يلعب دورا في استقطاب الخلايا الأحاديات النواة.
الكلمات المفتاحية: احتشاء عضلة القلب، الاسبيرين، خلايا احادية النواة، الارجيناز