



UNIVERSITÉ DE TLEMCEEN - ABOU-BEKR BELKAÏD
FACULTÉ SNV-STU - DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE
LABORATOIRE DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE APPLIQUÉE ET
IMMUNOLOGIE
- BIOMOLIM -



MÉMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

Master en Sciences Biologiques

Spécialité Immunologie

Par : **BECHAR Farah**

Soutenu le : 14/ 06 /2026

Thème :

Signalisation calcique et transport du glucose dans les monocytes : impact de l'exposition aux érythrocytes autologues avec transport gazeux altéré.

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

Jury

Dr. Chahrazède EL MEZOUAR	MCB	Université de Tlemcen, Algérie	Présidente
Pr. Mourad ARIBI	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie	Directeur de thèse
Dr. Hadjidj Zineb	MCB	Université de Tlemcen, Algérie	Examinatrice

Année Universitaire : : 2025 / 2026



UNIVERSITÉ DE TLEMCEEN - ABOU-BEKR BELKAÏD
FACULTÉ SNV-STU - DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE
LABORATOIRE DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE APPLIQUÉE ET
IMMUNOLOGIE
- BIOMOLIM -



MÉMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

Master en Sciences Biologiques

Spécialité Immunologie

Par : **BECHAR Farah**

Soutenu le : 14/ 06 /2026

Thème :

Signalisation calcique et transport du glucose dans les monocytes : impact de l'exposition aux érythrocytes autologues avec transport gazeux altéré.

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

Jury

Dr. Chahrazède EL MEZOUAR	MCB	Université de Tlemcen, Algérie	Présidente
Pr. Mourad ARIBI	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie	Directeur de thèse
Dr. Hadjidj Zineb	MCB	Université de Tlemcen, Algérie	Examinatrice

Année Universitaire : : 2025 / 2026

Résumé

Résumé :

Introduction : Les globules rouges et l'hémoglobine ne sont plus considérés uniquement comme des transporteurs de gaz respiratoires, mais également comme des acteurs importants de l'immunité et de l'inflammation qui influencent les autres cellules immunitaires. Les monocytes, cellules essentielles de l'immunité innée, dépendent étroitement de leur métabolisme énergétique et de leur signalisation calcique pour assurer leurs fonctions, lesquelles sont également affectées par les globules rouges. Cependant, les effets d'une carence en hémoglobine sur ces mécanismes sont encore mal compris. Cette étude vise à évaluer l'impact d'une carence en hémoglobine sur le métabolisme énergétique et l'homéostasie calcique des monocytes, dans des conditions basales et inflammatoires.

Matériels et Méthodes : Les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), les monocytes et les globules rouges ont été isolés à partir du sang de patients anémiques. Les monocytes ont été cultivés seuls ou en présence de globules rouges déficients en hémoglobine, avec ou sans stimulation par le LPS. Les concentrations de glucose intracellulaire, de glucose entré, de calcium libre intracellulaire et de calcium basal ont été mesurées par des méthodes colorimétriques. Les données ont été analysées statistiquement par ANOVA suivie du test de Tukey.

Résultats : Les résultats montrent une légère augmentation du glucose intracellulaire après stimulation par le LPS, sans différence statistiquement significative entre les groupes. Les niveaux de glucose entré sont restés stables. Concernant la signalisation calcique, aucune variation significative du calcium libre intracellulaire n'a été observée. En revanche, une augmentation significative du calcium basal a été détectée dans le groupe traité simultanément par le LPS et l'hémoglobine.

Conclusion : La carence en hémoglobine chez les globules rouges n'exerce pas d'effet significatif sur le métabolisme glucidique des monocytes. Cependant, elle semble influencer l'homéostasie calcique en contexte inflammatoire, suggérant un rôle dans la modulation des voies de signalisation impliquées dans l'activation des monocytes et la réponse inflammatoire.

Mots-clés : Hémoglobine ; Monocytes ; Immunométabolisme ; Signalisation calcique ; Inflammation.

Abstract

Abstract:

Introduction: Red blood cells and haemoglobin are no longer regarded solely as carriers of respiratory gases, but also as key players in immunity and inflammation that influence other immune cells. Monocytes, which are essential cells of the innate immune system, rely heavily on their energy metabolism and calcium signalling to perform their functions, which are also affected by red blood cells. However, the effects of haemoglobin deficiency on these mechanisms are still poorly understood. This study aims to assess the impact of haemoglobin deficiency on the energy metabolism and calcium homeostasis of monocytes, under basal and inflammatory conditions.

Materials and Methods: Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), monocytes and red blood cells were isolated from the blood of anaemic patients. Monocytes were cultured alone or in the presence of haemoglobin-deficient red blood cells, with or without LPS stimulation. Concentrations of intracellular glucose, glucose uptake, intracellular free calcium and basal calcium were measured using colorimetric methods. The data were statistically analysed using analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's test.

Results: The results show a slight increase in intracellular glucose following LPS stimulation, with no statistically significant difference between the groups. Glucose uptake levels remained stable. With regard to calcium signalling, no significant variation in intracellular free calcium was observed. However, a significant increase in basal calcium was detected in the group treated simultaneously with LPS and haemoglobin.

Conclusion: A deficiency of haemoglobin in red blood cells has no significant effect on the carbohydrate metabolism of monocytes. However, it appears to influence calcium homeostasis in an inflammatory context, suggesting a role in the modulation of signalling pathways involved in monocyte activation and the inflammatory response.

Keywords: Hemoglobin; Monocytes; Immunometabolism; Calcium signaling; Inflammation.

الملخص :

المقدمة:

لم تعد كريات الدم الحمراء والهيموغلوبين يُعتبر مجرد ناقلات للغازات التنفسية، بل أصبحت معروفة أيضًا بدورها المهم في تنظيم الاستجابات المناعية والالتهابية. وتُعد الخلايا الوحيدة من أهم خلايا المناعة الفطرية، حيث تعتمد وظائفها على الأيض الطاقوي وإشارات الكالسيوم داخل الخلية. ومع ذلك، لا تزال تأثيرات نقص الهيموغلوبين على هذه الآليات غير مفهومة بشكل كامل. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم تأثير نقص الهيموغلوبين على الأيض الطاقوي وتوازن الكالسيوم في الخلايا الوحيدة في الظروف العادية والالتهابية.

المواد والطرق :

تم عزل الخلايا أحادية النواة من الدم المحيطي والخلايا الوحيدة وكريات الدم الحمراء من مرضى يعانون من فقر الدم. زُرعت الخلايا الوحيدة بمفردها أو مع كريات دم حمراء تعاني من نقص الهيموغلوبين، مع أو بدون تحفيز بواسطة LPS. وتم قياس مستويات الجلوكوز داخل الخلايا وخارجها، بالإضافة إلى الكالسيوم الحر داخل الخلايا والكالسيوم القاعدي، باستخدام اختبارات لونية. كما أُجري التحليل الإحصائي باستخدام اختبار ANOVA متبوعًا باختبار Tukey.

النتائج :

أظهرت النتائج زيادة طفيفة في مستوى الجلوكوز داخل الخلايا بعد التحفيز بواسطة LPS ، دون وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات. كما بقيت مستويات الجلوكوز خارج الخلايا مستقرة. وفيما يتعلق بإشارات الكالسيوم، لم تُسجل فروق معنوية في الكالسيوم الحر داخل الخلايا. بالمقابل، لوحظ ارتفاع معنوي في مستوى الكالسيوم القاعدي لدى الخلايا المعالجة بكل من LPS والهيموغلوبين.

الخاتمة:

لم يُظهر الهيموغلوبين تأثيرًا معنويًا على استقلاب الجلوكوز في الخلايا الوحيدة، لكنه أثر على توازن الكالسيوم في الظروف الالتهابية. وتشير هذه النتائج إلى احتمال مساهمته في تنظيم مسارات الإشارة الخلوية المرتبطة بتنشيط الخلايا الوحيدة والاستجابة الالتهابية .

الكلمات المفتاحية:

الهيموغلوبين؛ الخلايا الوحيدة؛ الأيض المناعي؛ إشارات الكالسيوم؛ التهاب

Remerciements

Au terme de ce travail, il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Je remercie avant tout Allah Tout-Puissant de m'avoir accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour surmonter les difficultés et mener ce travail à son accomplissement.

J'adresse mes plus sincères remerciements à **Monsieur Aribi Mourad**, mon encadrant ainsi que Directeur du laboratoire, pour sa confiance, sa disponibilité, son écoute attentive et la qualité de son accompagnement. Ses précieux conseils, son soutien constant et ses orientations avisées ont été d'une grande importance dans la réalisation de ce travail. Je lui suis profondément reconnaissante pour tout ce qu'il m'a apporté sur les plans scientifique et humain.

Je tiens également à exprimer ma sincère gratitude aux doctorantes **Souaad, Houria, Houda et Dounia** pour leur accueil chaleureux, leur disponibilité et leur précieuse aide durant toute la partie pratique. Grâce à leur patience, leur bienveillance et leurs conseils avisés, cette expérience a été non seulement enrichissante sur le plan académique, mais également très agréable sur le plan humain.

Une pensée particulière est adressée à ma collègue et amie **Abir**, avec qui j'ai partagé les efforts, les défis et les moments marquants de cette aventure. Merci pour ton soutien, ton encouragement et ton esprit de collaboration qui ont rendu ce parcours plus léger et plus agréable.

Enfin, j'adresse mes remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui m'ont soutenue, encouragée ou aidée, de près ou de loin, dans l'aboutissement de ce mémoire.

À toutes ces personnes, j'adresse l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma gratitude la plus sincère

Dédicace

À ceux à qui je dois tout, à ceux dont l'amour n'a jamais connu de limites, je dédie ce travail à mes chers parents.

Aucun mot ne saurait exprimer l'immensité de ma gratitude envers vous. Merci pour tous les sacrifices que vous avez consentis, pour votre patience infinie, vos prières silencieuses, votre soutien inconditionnel et vos encouragements qui m'ont portée dans les moments les plus difficiles. Si je suis arrivée jusqu'ici aujourd'hui, c'est grâce à vous. Vous avez toujours cru en moi, même lorsque je doutais de moi-même. Que Dieu vous accorde santé, bonheur et une longue vie à mes côtés.

À ma meilleure amie, ma sœur de cœur, Fatima.

Tu es sans aucun doute l'une des plus belles rencontres que la vie ait mises sur mon chemin. Depuis nos premiers pas à l'université, tu as été présente dans chaque étape, dans chaque réussite, dans chaque moment de doute. Merci pour ton écoute, ta gentillesse, ta sincérité et ton soutien sans faille. Les années passées à tes côtés ont donné une couleur particulière à cette aventure. Tu resteras toujours une personne précieuse dans mon cœur.

À Dr Dahou.Sara

Vous occupez une place toute particulière dans mon parcours. Vous avez été la première à croire en moi et à me convaincre de poursuivre dans la spécialité d'Immunologie alors que j'hésitais encore sur mon avenir. Vos paroles résonnent encore dans mon esprit : « Je te vois future docteure, InchAllah. » Ces mots, si simples en apparence, ont été une véritable source de motivation et d'espoir. Même si la distance nous sépare aujourd'hui, l'impact que vous avez eu sur ma vie et sur mes choix restera gravé en moi. Merci d'avoir été cette personne qui a su voir mon potentiel avant même que je le voie moi-même.

Enfin, je dédie ce travail à toutes les personnes qui ont cru en moi, qui m'ont encouragée et qui ont contribué, de près ou de loin, à faire de cette expérience un chapitre inoubliable de ma vie.

Cette spécialité m'a appris bien plus que des connaissances scientifiques ; elle m'a appris à grandir, à persévérer, à faire confiance au destin et à comprendre que chaque étape de la vie porte une sagesse que l'on découvre avec le temps.

الخبرة فيما اختاره الله، فالحمد لله

Table des Matières

Table des Matières :

RESUME	3
الملخص:.....	5
REMERCIEMENTS.....	6
DEDICACE.....	7
TABLE DES MATIERES	9
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	1
I. REVUE DE LA LITTERATURE.....	3
I LES GLOBULES ROUGES.....	3
I.1. Définition	3
I.2. Origine et érythropoïèse des globules rouges	3
I.3. Rôle immunitaire des globules rouges	5
I.4. L'hémoglobine	6
II LES MONOCYTES	9
II.1. Définition	9
II.2. Origine et développement.....	9
II.3. Monocytes dans les réponses immunitaires et interactions cellulaires.....	11
II.4. La signalisation calcique dans les monocytes	12
5 Le Métabolisme énergétique des monocytes.....	14
PROBLEMATIQUE.....	16
L'OBJECTIF	16
LE BUT.....	16
II. MATERIEL ET METHODES	18
2.1. TRAITEMENT DES MONOCYTES PAR LES GLOBULES ROUGES ET STIMULATION PAR RESULTATS ET INTERPRETATION	19

Table des Matières

DISCUSSION	20
EFFET DES GLOBULES ROUGES DEFICIENTS EN HEMOGLOBINE SUR L'HOMEOSTASIE	
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	21
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	22

Liste des figures

Liste des figures :

Figure 1. 1:Principales étapes de l'érythropoïèse dans la moelle osseuse et le sang périphérique, illustrant la différenciation des progéniteurs érythroïdes (BFU-E et CFU-E) vers les érythrocytes matures, ainsi que les modifications morphologiques, la synthèse progressive de l'hémoglobine et le processus d'énucléation (Ji et al. 2011; Moras et al. 2017).	5
Figure 1. 2:Structure de l'hémoglobine	7
Figure 1. 3:Implication de l'hémoglobine extracellulaire dans la régulation de la signalisation calcique, du métabolisme énergétique et des fonctions inflammatoires des monocytes.	8
Figure 1. 4:Origine et développement des monocytes	11
Figure 1. 5:La signalisation calcique dans les monocytes	14
Figure 1. 6:Le Métabolisme énergétique des Monocytes	15

Liste des abréviations

Liste des abréviations :

- ATP:Adénosine Triphosphate
- BFU-E:Burst Forming Unit-Erythroid
- bCa^{2+} :Calcium basal
- CFU-E :Colony Forming Unit-Erythroid
- CMH II :Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II
- CMP :Common Myeloid Progenitor
- CR1 :Complement Receptor 1
- CSF-1R :Colony Stimulating Factor-1 Receptor
- GMP :Granulocyte-Macrophage Progenitor
- GOD-POD :Glucose Oxidase–Peroxidase
- GR :Globules rouges
- Hb :Hémoglobine
- HIF-1 α :Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha
- HSC :Hematopoietic Stem Cell
- iGLU :Glucose intracellulaire
- $ifCa^{2+}$:Calcium libre intracellulaire
- IL :Interleukine
- IP3 :Inositol-1,4,5-triphosphate
- LPS :Lipopolysaccharide
- MAPK :Mitogen-Activated Protein Kinase
- MDP :Macrophage-Dendritic Cell Progenitor
- MO :Monocytes
- mTOR :Mammalian Target Of Rapamycin
- NFAT :Nuclear Factor of Activated T cells
- NF- κ B :Nuclear Factor kappa B
- OXPHOS :Oxidative Phosphorylation
- PBMC :Peripheral Blood Mononuclear Cells
- PBS :Phosphate Buffered Saline (solution saline tamponnée au phosphate)
- PI3K :Phosphoinositide 3-Kinase
- PRR :Pattern Recognition Receptor
- ROS :Reactive Oxygen Species
- SEM :Standard Error of the Mean (Erreur Standard de la Moyenne)
- SOCE :Store-Operated Calcium Entry
- STIM1 :Stromal Interaction Molecule 1
- TLR :Toll-Like Receptor
- TNF- α :Tumor Necrosis Factor alpha
- upGLU :Glucose extracellulaire
- VCAM-1 :Vascular Cell Adhesion Molecule 1

Introduction

Introduction :

Les globules rouges Longtemps considérés comme de simples transporteurs d'oxygène, mais sont aujourd'hui reconnus comme des acteurs dynamiques de l'immunité innée et de l'homéostasie inflammatoire (Anderson et al. 2018). Les érythrocytes participent à la clairance des complexes immuns, à la neutralisation des médiateurs inflammatoires circulants ainsi qu'à la modulation des réponses immunitaires systémiques via des interactions directes avec les cellules immunocompétentes (Dobkin et Mangalmurti 2022). En conditions pathologiques, notamment lors de phénomènes d'hémolyse, l'hémoglobine extracellulaire acquiert des propriétés pro-oxydantes et pro-inflammatoires capables d'altérer l'environnement immunitaire tissulaire (Meegan et al. 2020). Des données récentes suggèrent également que les dérivés érythrocytaires interviennent dans la régulation des voies de signalisation inflammatoires et métaboliques impliquées dans l'immunité innée

Parmi les principales cellules cibles de ces signaux inflammatoires, les monocytes occupent une position centrale dans l'initiation, l'amplification et la résolution de la réponse immunitaire innée (Guilliams et al. 2018). Après recrutement vers les tissus inflammatoires, les monocytes se différencient en macrophages ou en cellules dendritiques afin d'assurer des fonctions essentielles telles que la phagocytose, la production de cytokines et la présentation antigénique (Jakubzick et al. 2017a). La plasticité fonctionnelle de ces cellules dépend étroitement des signaux présents dans leur microenvironnement, notamment des médiateurs oxydatifs, des produits dérivés de l'hémolyse et des stimuli microbiens tels que le lipopolysaccharide (LPS) (Dash et al. 2024). Il est désormais admis que l'activation des monocytes s'accompagne d'une profonde reprogrammation immunométabolique conditionnant leurs fonctions effectrices et inflammatoires (Zhu et al. 2019).

La reprogrammation métabolique constitue un élément fondamental de l'activation des monocytes au cours de l'inflammation (Zhu et al. 2019). Sous stimulation inflammatoire, ces cellules augmentent leur consommation de glucose et leur activité glycolytique afin de répondre aux besoins énergétiques associés à la synthèse des cytokines, au burst oxydatif et aux mécanismes antimicrobiens (Tannahill et al. 2013; O'Neill et al. 2016a). En parallèle, le calcium intracellulaire agit comme un second messager critique régulant la migration cellulaire, la phagocytose, la production des

Introduction

espèces réactives de l'oxygène et l'activation des voies inflammatoires (Feske et al. 2015). Une altération de l'homéostasie calcique a été associée à une amplification de la signalisation inflammatoire ainsi qu'à des perturbations du métabolisme cellulaire dans les monocytes activés (Trebak et Kinet 2019). Ainsi, l'interconnexion entre immunométabolisme et signalisation calcique apparaît aujourd'hui comme un mécanisme majeur de régulation des réponses immunitaires innées (Mills et al. 2017)

Dans ce contexte, l'impact de la carence en hémoglobine sur l'immunométabolisme des monocytes reste encore largement méconnu. Bien que plusieurs travaux aient rapporté l'implication de l'hémoglobine dans la modulation des réponses inflammatoires et immunitaires, les mécanismes par lesquels un déficit en hémoglobine influence le métabolisme énergétique et l'homéostasie calcique des cellules immunitaires innées demeurent insuffisamment caractérisés. Dans cette perspective, la présente étude avait pour objectif d'évaluer les effets de la carence en hémoglobine, en présence ou en absence de stimulation par le lipopolysaccharide (LPS), sur les voies immunométaboliques et la signalisation calcique des monocytes

I. Revue de la littérature :

I. Revue de la littérature :

I Les globules rouges :

I.1. Définition :

Les globules rouges, ou érythrocytes, constituent les cellules sanguines les plus abondantes chez l'être humain et représentent environ 40 à 45 % du volume sanguin total, correspondant à l'hématocrite physiologique (Ren et al. 2023). Ils présentent une morphologie biconcave et sont dépourvus de noyau et d'organites à l'état mature, une spécialisation structurale qui optimise leur déformabilité et les échanges gazeux dans la microcirculation (Liu et al. 2025).

Leur fonction principale est le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus et du dioxyde de carbone vers les poumons, grâce à l'hémoglobine capable de lier ces gaz de manière réversible. (Hamilton et al. 2017). Au-delà de cette fonction, les érythrocytes participent à la régulation du pH sanguin et à l'homéostasie ionique, notamment via des systèmes d'échange membranaire tels que les transporteurs d'anions (Shouqair et al. 2022).

Des données récentes indiquent également que les globules rouges contribuent à la modulation des réponses immunitaires, notamment en interagissant avec les cellules immunitaires et en influençant l'environnement inflammatoire (Dobkin et Mangalmurti 2022).

I.2. Origine et érythropoïèse des globules rouges :

I.2.1. Cellules souches hématopoïétiques et engagement dans la lignée érythroïde :

Les globules rouges dérivent des cellules souches hématopoïétiques (Hematopoietic Stem Cells, HSC) localisées dans la moelle osseuse, qui possèdent des capacités d'auto-renouvellement et de différenciation leur permettant de générer l'ensemble des lignées cellulaires sanguines (Crispino 2023). Sous l'action coordonnée de facteurs de croissance hématopoïétiques, notamment l'érythropoïétine, ainsi que de réseaux complexes de facteurs de transcription, ces cellules souches s'engagent progressivement dans la lignée érythroïde). L'érythropoïèse débute par la formation de progéniteurs précoces appelés Burst-Forming Unit-Erythroid (BFU-E), caractérisés par une forte capacité proliférative et un important potentiel d'expansion clonale (Tang et Wang 2023). Ces progéniteurs évoluent ensuite vers le stade Colony-Forming Unit-Erythroid (CFU-E), une population plus différenciée présentant une sensibilité accrue

I. Revue de la littérature :

à l'érythropoïétine, indispensable à leur survie, leur prolifération et leur maturation terminale (Domínguez-Fernández et al. 2023).

I.2.2. Étapes morphologiques de la maturation érythroïde :

La différenciation érythroïde se caractérise par une succession ordonnée de stades morphologiques au sein de la moelle osseuse, reflétant une maturation progressive des précurseurs (Bustamante et al. 2020). Le premier stade morphologique identifiable est le proérythroblaste, une cellule volumineuse possédant un noyau central et un cytoplasme basophile riche en ribosomes (Serrato-Avila et al. 2020). Le proérythroblaste évolue ensuite vers l'érythroblaste basophile, caractérisé par une synthèse accrue d'hémoglobine et une activité transcriptionnelle intense (Wu et al. 2021). Au stade d'érythroblaste polychromatophile, le cytoplasme adopte une coloration intermédiaire en raison de l'accumulation progressive d'hémoglobine (Moras et al. 2017). La maturation se poursuit avec le stade d'érythroblaste orthochromatique, caractérisé par une condensation nucléaire et une accumulation maximale d'hémoglobine (Ji et al. 2011). À ce stade terminal, le noyau est expulsé lors du processus d'énucléation, conduisant à la formation du réticulocyte (Ji et al. 2011). Les réticulocytes sont des globules rouges immatures libérés dans la circulation après leur formation dans la moelle osseuse (Figurasin et al. 2026). Ils contiennent encore des résidus d'ARN ribosomique et poursuivent leur maturation pendant 1 à 2 jours dans la circulation sanguine périphérique. Après maturation terminale, les réticulocytes deviennent des érythrocytes matures dépourvus de noyau et d'organites intracellulaires (Moras et al. 2017). Cette organisation structurelle optimise la déformabilité des érythrocytes et leur capacité de transport des gaz dans la microcirculation (Chang et Huang 2013)

I.2.3. Régulation moléculaire de l'érythropoïèse :

La production des globules rouges est principalement régulée par l'érythropoïétine (EPO), une hormone glycoprotéique produite majoritairement par le rein en réponse à l'hypoxie (Semenza 2023). L'EPO exerce ses effets biologiques en se liant à son récepteur (EPOR) exprimé à la surface des progéniteurs érythroïdes, favorisant ainsi leur survie, leur prolifération et leur différenciation (Tsiftoglou 2021). Par ailleurs, la régulation de l'érythropoïèse implique l'action coordonnée de plusieurs facteurs de transcription, notamment GATA-1, KLF1 et TAL1, qui contrôlent l'expression de nombreux gènes spécifiques de la lignée érythroïde (Ganaïem et al. 2022). Ces facteurs

I. Revue de la littérature :

jouent un rôle essentiel dans la synthèse de l'hémoglobine, la maturation des précurseurs érythroïdes et l'acquisition des caractéristiques fonctionnelles des globules rouges matures (Tallack et al. 2010).

I.2.4. Production et durée de vie des globules rouges :

Chez l'adulte sain, la moelle osseuse produit environ 2×10^{11} globules rouges par jour afin de maintenir l'homéostasie sanguine (Moras et al. 2017). Les érythrocytes circulent dans le sang pendant une durée moyenne d'environ 120 jours (Franco 2012). Au cours de leur vieillissement, les globules rouges subissent des modifications structurales et membranaires qui facilitent leur reconnaissance puis leur élimination par les macrophages, principalement au niveau de la rate et du foie (Zhou et al. 2024).

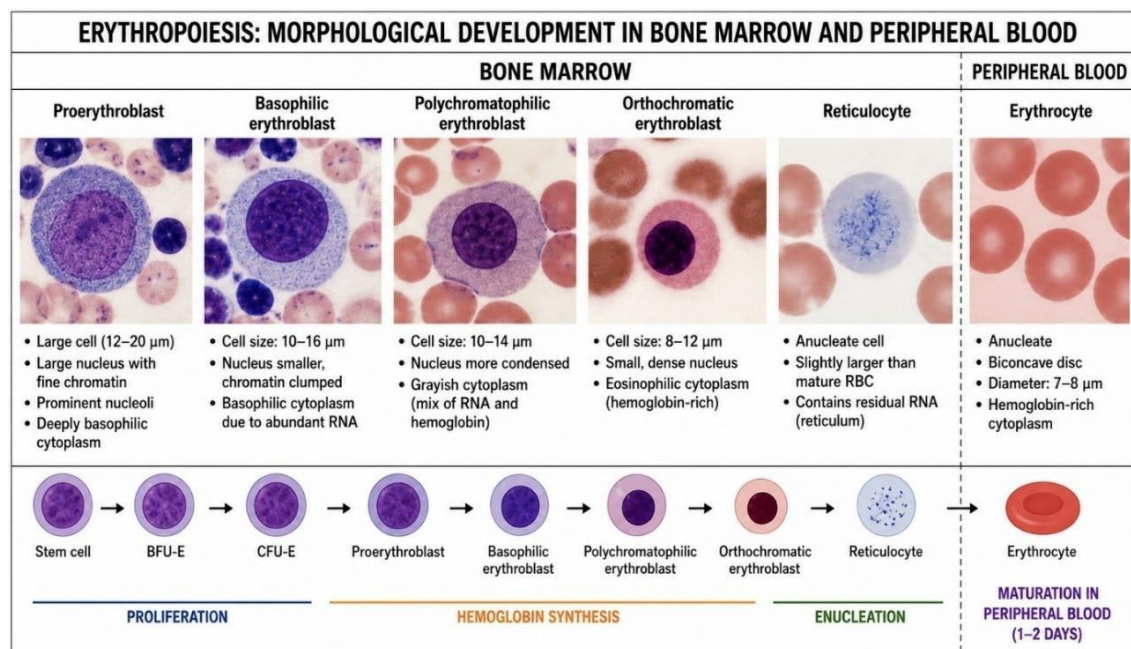


Figure 1. 1:Principales étapes de l'érythropoïèse dans la moelle osseuse et le sang périphérique, illustrant la différenciation des progéniteurs érythroïdes (BFU-E et CFU-E) vers les érythrocytes matures, ainsi que les modifications morphologiques, la synthèse progressive de l'hémoglobine et le processus d'énucléation (Ji et al. 2011; Moras et al. 2017).

I.3. Rôle immunitaire des globules rouges :

Les globules rouges sont aujourd'hui reconnus comme des acteurs importants de l'immunité, capables de moduler les réponses immunitaires innées et adaptatives grâce à leurs interactions avec de nombreux médiateurs et cellules immunitaires (Niu et Zhang 2024). En raison de leur abondance dans la circulation, ils constituent une interface majeure entre le système immunitaire et le milieu sanguin, agissant notamment comme des réservoirs dynamiques de cytokines et de chimiokines capables

I. Revue de la littérature :

d'influencer l'inflammation systémique et le recrutement leucocytaire (Karsten et al. 2018). Les érythrocytes participent également à la défense immunitaire via le récepteur du complément CR1, qui leur permet de lier les complexes immuns opsonisés par C3b et C4b et de les transporter vers la rate et le foie pour leur élimination par les macrophages, contribuant ainsi à prévenir les lésions inflammatoires liées à leur accumulation (Fang et al. 2023). Par ailleurs, ils peuvent agir comme des capteurs immunitaires en reconnaissant des signaux de danger, notamment via l'expression de récepteurs tels que TLR9 capables de lier l'ADN extracellulaire, ce qui déclenche des mécanismes d'activation immunitaire et de clairance (Minton 2021). Les globules rouges participent aussi à la régulation de la réponse inflammatoire par la libération de vésicules extracellulaires capables de moduler l'activité des cellules immunitaires et d'induire la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1 β , jouant ainsi un rôle dans les processus inflammatoires et infectieux (Joshi et al. 2025). Les cellules érythroïdes immatures CD71⁺ possèdent également d'importantes propriétés immunorégulatrices et sont capables de moduler l'activation des lymphocytes T tout en contribuant au maintien de l'homéostasie immunitaire, notamment dans les contextes inflammatoires, infectieux et tumoraux (Niu et Zhang 2024).

I.4. L'hémoglobine :

I.4.1. Définition et structure de l'hémoglobine :

L'hémoglobine est une métalloprotéine intracellulaire présente en grande quantité dans les érythrocytes, où elle assure principalement le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus ainsi que celui du dioxyde de carbone des tissus vers les poumons (Daraghme et Karaman 2024). Les globules rouges, qui constituent les cellules les plus abondantes du sang circulant, sont hautement spécialisés pour le transport de l'hémoglobine et des gaz respiratoires. Chaque molécule d'hémoglobine renferme des groupements hème capables de fixer réversiblement l'oxygène (Mairbäurl et Weber 2012). Conférant à cette protéine ses propriétés fonctionnelles essentielles dans les échanges gazeux. Afin de préserver l'intégrité structurale et fonctionnelle de l'hémoglobine (Byun et al. 2017). les érythrocytes disposent également de systèmes antioxydants complexes qui les protègent contre les effets délétères du stress oxydatif circulant (Kuhn et al. 2017).

I. Revue de la littérature :

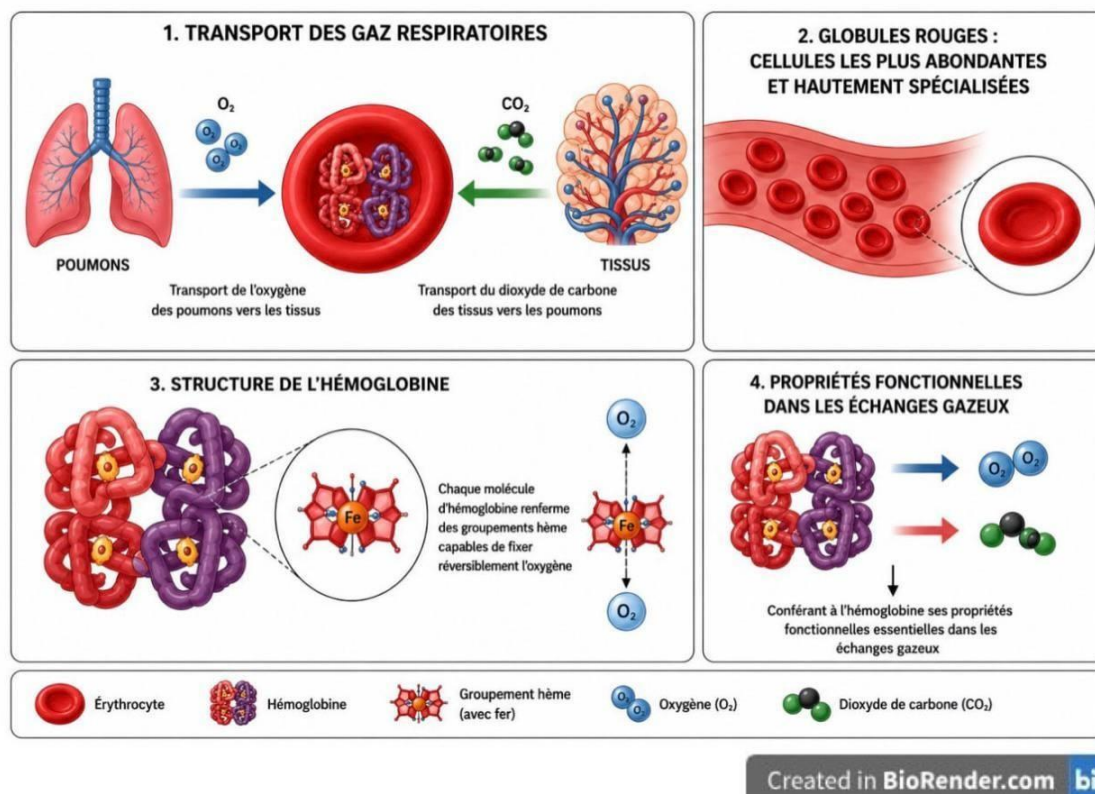


Figure 1. 2: Structure de l'hémoglobine

I.4.2. Fonctions biologiques de l'hémoglobine :

Au-delà de son rôle fondamental dans le transport des gaz respiratoires, l'hémoglobine constitue une molécule biologique multifonctionnelle intervenant dans de nombreux processus physiologiques et physiopathologiques (Drvenica et al. 2022). En raison de son abondance au sein des érythrocytes, elle représente la principale réserve de fer de l'organisme et participe au maintien de l'homéostasie cellulaire ainsi qu'à l'équilibre redox des tissus (Cronin et al. 2019). Dans les conditions physiologiques, l'hémoglobine demeure confinée à l'intérieur des globules rouges, où elle assure efficacement ses fonctions de transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone (Mairbäurl et Weber 2012). De plus, l'hémoglobine et ses dérivés sont étroitement liés au métabolisme du fer, lequel joue un rôle central dans la prolifération, la différenciation et l'activation des cellules immunitaires (Cronin et al. 2019).

I.4.3 Rôle de l'hémoglobine dans l'inflammation et l'immunité

Cependant, lors de phénomènes d'hémolyse ou de lésions tissulaires, l'hémoglobine peut être libérée dans le milieu extracellulaire et acquérir des propriétés biologiques distinctes de celles observées dans les érythrocytes (Schaer et al. 2014). Sous cette forme extracellulaire, elle interagit avec de nombreuses molécules plasmatiques ainsi

I. Revue de la littérature :

qu'avec différents types cellulaires, notamment les cellules endothéliales, les monocytes et les macrophages, influençant ainsi plusieurs voies de signalisation impliquées dans la réponse inflammatoire (Drvenica et al. 2022). Les produits issus de sa dégradation, en particulier l'hème libre, sont aujourd'hui reconnus comme des signaux de danger capables d'activer l'immunité innée et de moduler l'activité fonctionnelle des cellules immunitaires (Dutra et Bozza 2014). Ces interactions peuvent induire la production de médiateurs inflammatoires, modifier l'état oxydatif cellulaire et influencer les mécanismes de communication intracellulaire impliqués dans la régulation des fonctions effectrices des leucocytes (Dutra et Bozza 2014). Ces observations ont conduit à considérer l'hémoglobine non seulement comme une protéine de transport des gaz respiratoires, mais également comme un acteur potentiel des mécanismes inflammatoires et immunométaboliques (Drvenica et al. 2022). Cette dimension est particulièrement importante dans les monocytes, dont les réponses fonctionnelles dépendent étroitement de la coordination entre les voies de signalisation intracellulaire, le métabolisme énergétique et les mécanismes de régulation de l'inflammation (O'Neill et al. 2016b).

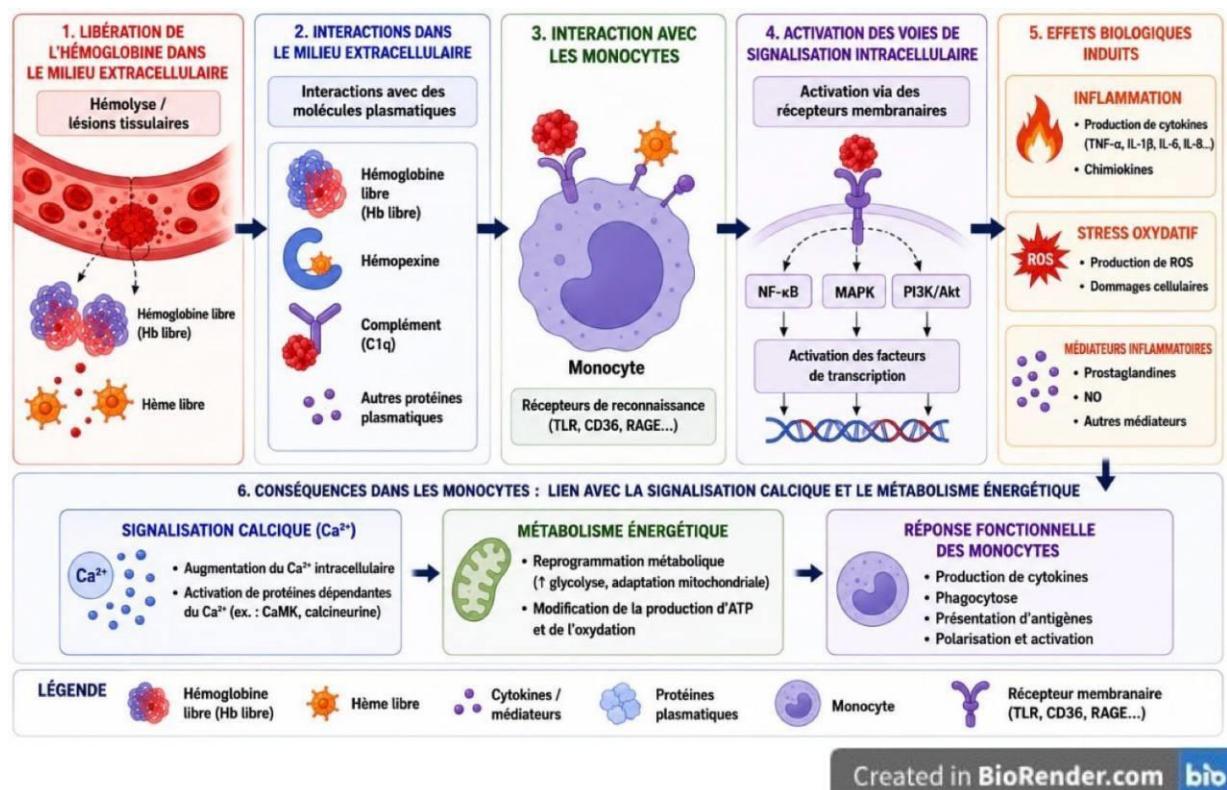


Figure 1. 3: Implication de l'hémoglobine extracellulaire dans la régulation de la signalisation calcique, du métabolisme énergétique et des fonctions inflammatoires des monocytes.

I. Revue de la littérature :

II Les monocytes :

I.1. Définition :

Les monocytes sont des leucocytes mononucléés circulants issus de la différenciation des progéniteurs myéloïdes de la moelle osseuse et appartenant au système immunitaire inné (Jakubzick et al. 2017b). Ils représentent environ 5 à 10 % des leucocytes circulants chez l'Homme et constituent une population cellulaire hétérogène jouant un rôle essentiel dans la surveillance immunitaire, l'homéostasie tissulaire et les réponses inflammatoires (Halperin et al. 2019). Dotés d'une importante plasticité fonctionnelle, les monocytes circulent dans le sang avant d'être recrutés vers les tissus en réponse à divers signaux inflammatoires, infectieux ou de dommage tissulaire, où ils peuvent se différencier en macrophages ou en cellules dendritiques selon les caractéristiques de leur microenvironnement (Jakubzick et al. 2017b), (Ataide et al. 2023). Ces cellules possèdent de multiples fonctions effectrices incluant la phagocytose des agents pathogènes et des débris cellulaires, la production de cytokines et de chimiokines pro- ou anti-inflammatoires, la présentation antigénique ainsi que la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives (Guilliams et al. 2018). Les monocytes participent également aux mécanismes de réparation tissulaire, à l'angiogenèse et au remodelage des tissus après une agression inflammatoire (Ataide et al. 2023). Plus récemment, ils ont été reconnus comme des acteurs majeurs de l'immunométabolisme, leurs fonctions étant étroitement dépendantes de l'état métabolique cellulaire, de la signalisation calcique et des interactions avec leur environnement inflammatoire (O'Neill et al. 2016c). Cette capacité d'intégrer les signaux métaboliques et immunitaires place les monocytes au cœur de nombreuses pathologies inflammatoires, infectieuses, cardiovasculaires et tumorales (Guilliams et al. 2018).

II.2. Origine et développement

Les monocytes dérivent des cellules souches hématopoïétiques (HSC) de la moelle osseuse, qui s'engagent progressivement dans la lignée myéloïde sous l'influence de facteurs de croissance et de programmes transcriptionnels spécifiques (Mildner et al. 2024). Cette différenciation débute par la formation de progéniteurs myéloïdes communs (CMP), puis de progéniteurs granulocyte-monocyte (GMP), constituant les principales étapes précoces de la monocytopoïèse (Mildner et al. 2024). Les GMP se différencient ensuite en progéniteurs macrophage-cellule dendritique (MDP), puis en progéniteurs monocytaires engagés, assurant la génération des monocytes circulants

I. Revue de la littérature :

(Teh et al. 2023). La signalisation médiée par le récepteur du facteur de stimulation des colonies de macrophages (CSF-1R/CD115) joue un rôle central dans la survie, la prolifération et la maturation des précurseurs monocytaires au sein de la moelle osseuse (Mildner et al. 2024). Sur le plan moléculaire, plusieurs facteurs de transcription, notamment PU.1, IRF8 et KLF4, orchestrent l'engagement de la lignée monocyttaire et contrôlent l'acquisition progressive des caractéristiques fonctionnelles des monocytes matures (Pimenov et al. 2024). Une fois leur maturation achevée, les monocytes quittent la moelle osseuse pour rejoindre la circulation sanguine, où ils représentent environ 5 à 10 % des leucocytes circulants chez l'être humain (Trzebanski et al. 2024). Ces cellules circulent pendant une période relativement courte avant d'être recrutées vers les tissus en réponse à des signaux inflammatoires, infectieux ou liés à des lésions tissulaires (Trzebanski et al. 2024). Dans les tissus, les monocytes présentent une remarquable plasticité et peuvent se différencier en macrophages ou en cellules dendritiques spécialisées selon les signaux du microenvironnement local (Huang et al. 2025). Les recherches récentes ont montré que le développement monocyttaire est un processus dynamique capable de s'adapter aux conditions physiologiques et pathologiques grâce à une reprogrammation transcriptionnelle et métabolique continue (Mildner et al. 2024).

I. Revue de la littérature :

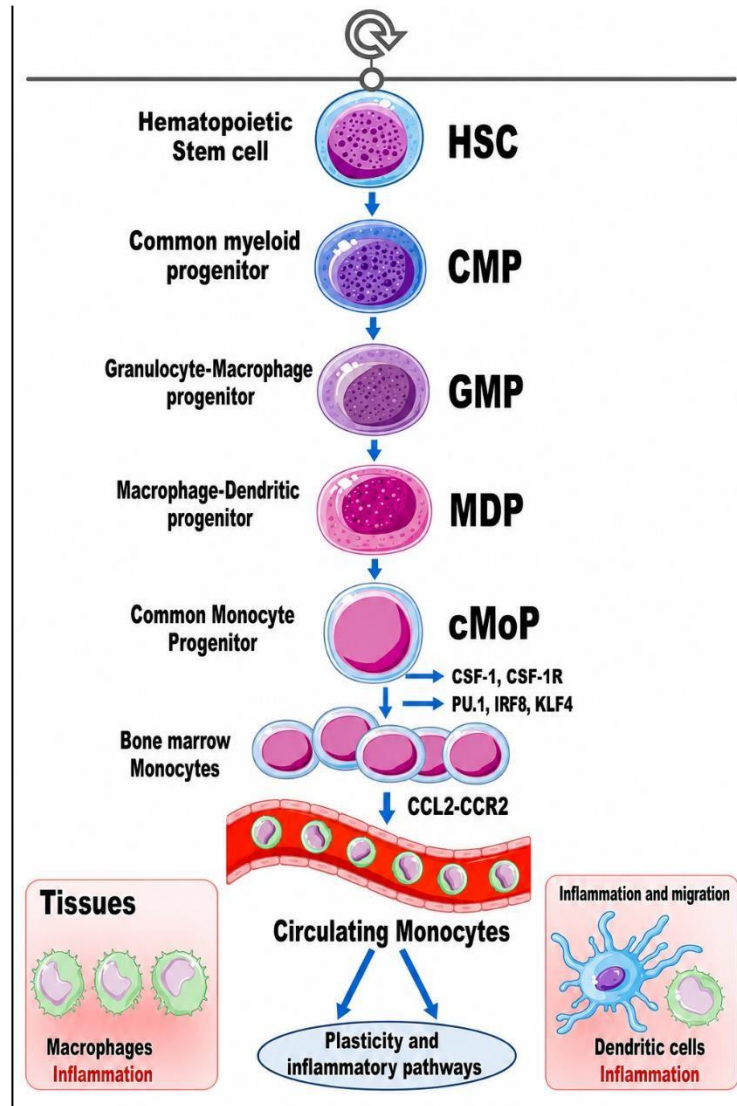


Figure 1. 4: Origine et développement des monocytes

II.3. Monocytes dans les réponses immunitaires et interactions cellulaires :

Les monocytes ne se limitent pas à leurs fonctions effectrices au sein de l'immunité innée, mais constituent également des régulateurs essentiels des réponses immunitaires adaptatives grâce à leur capacité à percevoir et intégrer les signaux issus du microenvironnement inflammatoire (Guilliams et al. 2018). Lors de leur activation, les monocytes augmentent l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) ainsi que des molécules co-stimulatrices CD80 et CD86, leur permettant de présenter efficacement les antigènes aux lymphocytes T et de participer à leur activation (Trzebanski et al. 2024). Les monocytes sécrètent également de nombreuses cytokines immunorégulatrices, notamment le $\text{TNF-}\alpha$, l' $\text{IL-1}\beta$, l' IL-6 , l' IL-12 et l' IL-10 , qui influencent la différenciation et la polarisation des lymphocytes T vers différents profils effecteurs ou régulateurs (Pimenov et al.

I. Revue de la littérature :

2024). Leur recrutement vers les sites inflammatoires dépend principalement des axes chimiokines CCL2/CCR2 et CX3CL1/CX3CR1, qui contrôlent leur mobilisation médullaire, leur migration sanguine et leur extravasation vers les tissus lésés (Zheng et al. 2017). Après leur arrivée dans les tissus, les monocytes peuvent se différencier en macrophages ou en cellules dendritiques dérivées de monocytes (mo-DC), participant ainsi à l'amplification et à la régulation des réponses immunitaires adaptatives par présentation antigénique (Strober 2013). Les monocytes différenciés interagissent également avec les lymphocytes B grâce à la production de médiateurs tels que BAFF et APRIL, favorisant leur survie, leur activation et leur différenciation en plasmocytes sécréteurs d'anticorps (Giordano et al. 2023). Enfin, les monocytes et leurs dérivés contribuent activement au remodelage tissulaire par la sécrétion de facteurs pro-angiogéniques, de métalloprotéinases matricielles et de médiateurs impliqués dans la réparation des tissus, mais peuvent également participer au maintien de l'inflammation chronique lorsqu'ils sont activés de manière persistante (Wynn et Vannella 2016).

II.4. La signalisation calcique dans les monocytes :

La signalisation calcique constitue l'un des principaux mécanismes de transduction intracellulaire contrôlant l'activation, la différenciation et les fonctions effectrices des monocytes en réponse aux signaux inflammatoires et immunitaires de leur microenvironnement (Desai et Leitinger 2014). L'activation des récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires (PRR), notamment les Toll-like receptors (TLR), les récepteurs purinergiques P2X/P2Y et les récepteurs aux chimiokines, induit une augmentation rapide de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} par libération des stocks du réticulum endoplasmique et par entrée de calcium extracellulaire à travers différents canaux membranaires (Feske et al. 2015). Cette élévation du calcium cytosolique est principalement médiée par la production d'inositol-1,4,5-triphosphate (IP3), qui active les récepteurs IP3R du réticulum endoplasmique, ainsi que par les mécanismes de « store-operated calcium entry » (SOCE) impliquant les protéines STIM1 et Orai1 (Prakriya et Lewis 2015). L'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire active ensuite plusieurs voies de signalisation dépendantes de la calmoduline, notamment les protéines kinases CaMK et la phosphatase calcineurine, conduisant à l'activation du facteur de transcription NFAT (Nuclear Factor of Activated T Cells) impliqué dans la régulation de nombreux gènes inflammatoires (Smith et al. 2014). La signalisation calcique participe également à l'activation de la voie NF- κ B et à l'induction de

I. Revue de la littérature :

cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6, jouant ainsi un rôle majeur dans l'amplification de la réponse immunitaire innée (Desai et Leitinger 2014). Le calcium intracellulaire intervient également dans la régulation de la phagocytose en contrôlant le remodelage du cytosquelette d'actine, la formation du phagosome et sa maturation en phagolysosome, processus indispensables à l'élimination des agents pathogènes et des débris cellulaires (Flannagan et al. 2012). Au niveau inflammatoire, la mobilisation du calcium représente un signal essentiel à l'assemblage et à l'activation de l'inflammasome NLRP3, complexe multiprotéique responsable de l'activation de la caspase-1 et de la maturation des cytokines IL-1 β et IL-18 (Dillmann et al. 2016). Les augmentations soutenues du calcium cytosolique peuvent être déclenchées par l'ATP extracellulaire libéré lors des lésions tissulaires, lequel active les récepteurs purinergiques P2X7 exprimés à la surface des monocytes et favorise la réponse inflammatoire (Medrihan et al. 2013). Plus récemment, il a été démontré que les variations de l'homéostasie calcique influencent également le métabolisme cellulaire, la polarisation fonctionnelle et les programmes transcriptionnels des monocytes et macrophages, établissant un lien étroit entre signalisation calcique, immunométabolisme et plasticité cellulaire (Pogonyalova et al. 2025). Ainsi, la signalisation calcique apparaît aujourd'hui comme un véritable carrefour moléculaire intégrant les signaux immunitaires, métaboliques et inflammatoires qui déterminent le comportement fonctionnel des monocytes au cours des réponses immunitaires et des processus pathologiques chroniques (O'Neill et al. 2016a).

I. Revue de la littérature :

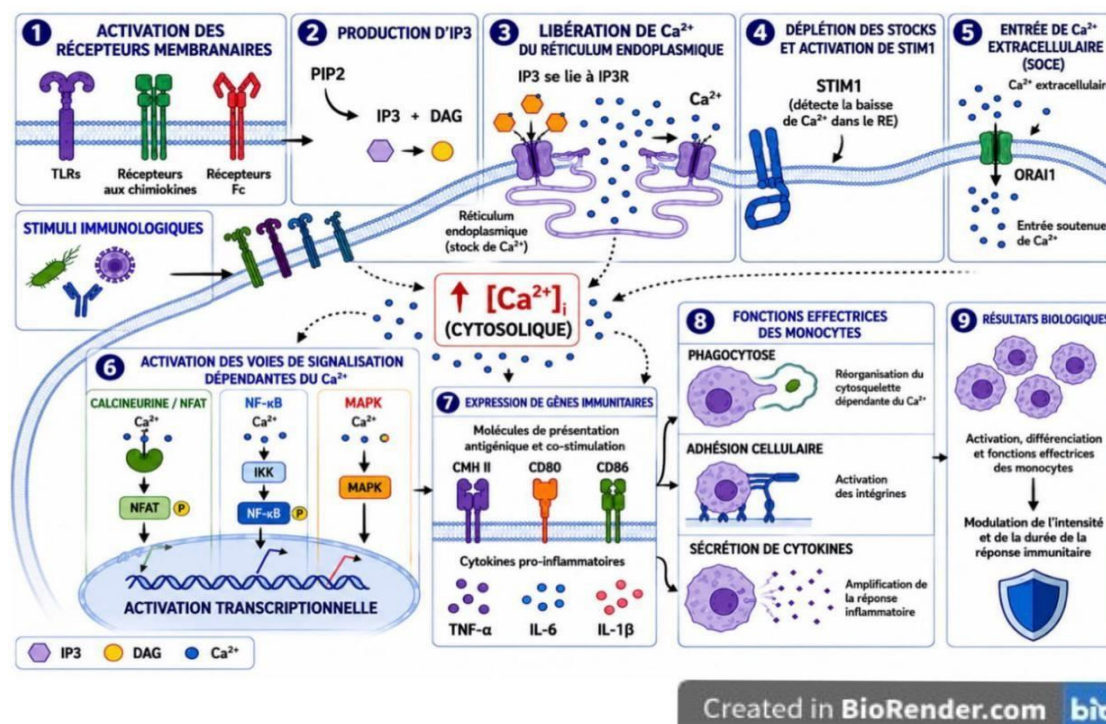


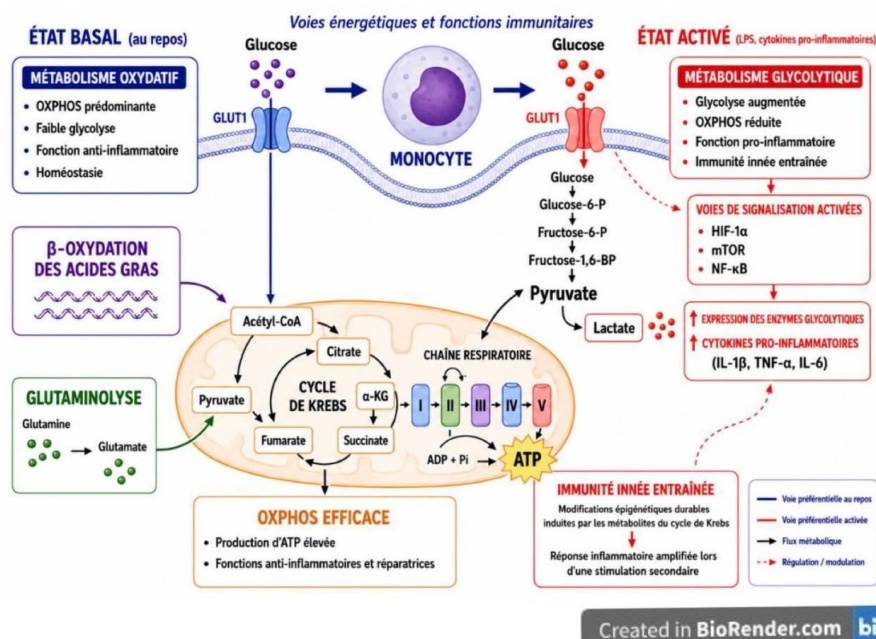
Figure 1. 5: La signalisation calcique dans les monocytes

5 Le Métabolisme énergétique des monocytes :

Le métabolisme énergétique constitue un déterminant majeur des fonctions biologiques des monocytes, en fournissant non seulement l'énergie nécessaire à leur survie et à leurs activités effectrices, mais également en participant activement à la régulation de leur phénotype immunologique et inflammatoire. À l'état basal, les monocytes utilisent principalement la phosphorylation oxydative mitochondriale (OXPHOS) et l'oxydation des acides gras pour assurer leurs besoins énergétiques tout en maintenant leur homéostasie cellulaire (Maynard et al. 2021). Lors de leur activation par des agents pathogènes ou des signaux inflammatoires, les monocytes subissent une reprogrammation métabolique caractérisée par une augmentation rapide de la glycolyse aérobie, phénomène analogue à l'effet Warburg décrit dans les cellules tumorales (Wesemann et Nagler 2016). Cette transition métabolique permet une production rapide d'ATP ainsi que la génération d'intermédiaires biosynthétiques nécessaires à la synthèse des cytokines inflammatoires, à la prolifération cellulaire et à l'amplification des réponses immunitaires (Li et al. 2015). L'activation des voies PI3K/Akt/mTOR et HIF-1 α joue un rôle central dans cette reprogrammation en stimulant l'expression des transporteurs du glucose et des enzymes glycolytiques, favorisant ainsi l'acquisition d'un phénotype pro-inflammatoire (Schnupf et al. 2015). Parallèlement, plusieurs métabolites issus du cycle de Krebs, tels que le succinate et le citrate, agissent comme

I. Revue de la littérature :

de véritables molécules de signalisation capables de moduler l'expression génique inflammatoire et la production de cytokines telles que l'IL-1 β (Tannahill et al. 2013). Le succinate favorise notamment la stabilisation du facteur HIF-1 α , amplifiant la transcription de gènes impliqués dans les réponses inflammatoires et antimicrobiennes (Littlewood-Evans et al. 2016). À l'inverse, les monocytes engagés dans des fonctions anti-inflammatoires ou réparatrices présentent généralement une activité mitochondriale accrue, associée à une utilisation préférentielle de la phosphorylation oxydative et de l'oxydation des acides gras (Maynard et al. 2021). Les mitochondries jouent également un rôle immunorégulateur majeur en contrôlant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), l'homéostasie redox et certaines voies de signalisation inflammatoires impliquées dans l'activation des monocytes (Simunovic et al. 2017). Plus récemment, il a été démontré que les modifications métaboliques induites par l'environnement inflammatoire peuvent entraîner une reprogrammation épigénétique durable des monocytes, phénomène connu sous le nom d'immunité entraînée (trained immunity), renforçant leur capacité de réponse lors d'une stimulation ultérieure (Netea et al. 2016). Ainsi, les voies énergétiques apparaissent aujourd'hui comme des régulateurs fondamentaux de la plasticité fonctionnelle des monocytes, intégrant les signaux métaboliques, immunitaires et environnementaux afin de déterminer leur comportement au cours des réponses inflammatoires, infectieuses et des maladies chroniques (Netea et al. 2020).



I. Revue de la littérature :

Problématique :

Les globules rouges et l'hémoglobine ne sont plus considérés uniquement comme des éléments impliqués dans le transport des gaz respiratoires, mais également comme des acteurs majeurs de la régulation immunitaire et inflammatoire. Les données récentes montrent que l'hémoglobine et les dérivés érythrocytaires interviennent dans la modulation des réponses immunitaires innées, notamment par leurs interactions avec les monocytes/macrophages, les voies inflammatoires et le métabolisme cellulaire.

Parallèlement, les monocytes représentent des cellules clés de l'immunité innée dont l'activation dépend fortement de la reprogrammation immunométabolique et de la signalisation calcique intracellulaire. L'augmentation de la glycolyse, les modifications du métabolisme mitochondrial ainsi que les variations du calcium intracellulaire conditionnent directement leurs fonctions effectrices et inflammatoires.

Cependant, malgré l'importance reconnue des interactions entre les érythrocytes et les cellules immunitaires, les conséquences d'une carence en hémoglobine sur le métabolisme énergétique et l'homéostasie calcique des monocytes demeurent encore insuffisamment caractérisées. En particulier, les mécanismes par lesquels un déficit en hémoglobine influence l'immunométabolisme des monocytes en condition inflammatoire restent largement méconnus.

Dans ce contexte, il apparaît nécessaire d'explorer l'impact de la carence en hémoglobine sur les voies énergétiques et la signalisation calcique des monocytes afin de mieux comprendre les mécanismes immunométaboliques impliqués dans les états inflammatoires associés à l'anémie et aux désordres érythrocytaires.

L'objectif :

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact des globules rouges déficients en hémoglobine sur le fonctionnement des monocytes en analysant deux voies cellulaires essentielles : le métabolisme énergétique à travers la mesure du glucose intracellulaire et du glucose uptake, et la signalisation calcique par la mesure du calcium libre et du calcium stocké.

Le but :

Le but de cette étude est de déterminer si les globules rouges déficients en hémoglobine sont capables d'influencer le métabolisme énergétique et la signalisation calcique des

I. Revue de la littérature :

monocytes. En mettant en évidence d'éventuelles modifications de ces paramètres, cette étude vise à mieux comprendre les interactions entre les globules rouges altérés et les cellules immunitaires, ainsi que leurs conséquences potentielles sur la réponse inflammatoire et le fonctionnement des monocytes.

Matériel et Méthodes

II. Matériel et Méthodes

Confidentiel

Résultats et Interprétation

Résultats et Interprétation

Confidentiel

Discussion

Discussion

Confidential

Conclusions et Perspectives

Conclusions et Perspectives

Confidentiel

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

- Anderson, H. Luke, Igor E. Brodsky, et Nilam S. Mangalmurti. 2018. « The Evolving Erythrocyte: Red Blood Cells as Modulators of Innate Immunity ». *The Journal of Immunology* 201 (5): 1343-51. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800565>.
- Ataide, Marco A., Grazielle Z. Manin, Samuel S. Oliveira, Rhanoica O. Guerra, et Dario S. Zamboni. 2023. « Inflammasome Activation and CCR2-mediated Monocyte-derived Dendritic Cell Recruitment Restrict *Legionella Pneumophila* Infection ». *European Journal of Immunology* 53 (2): 2249985. <https://doi.org/10.1002/eji.202249985>.
- Berridge, Michael J., Martin D. Bootman, et H. Llewelyn Roderick. 2003. « Calcium Signalling: Dynamics, Homeostasis and Remodelling ». *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 4 (7): 517-29. <https://doi.org/10.1038/nrm1155>.
- Bustamante, Juan M., Fernando Sanchez-Valdez, Angel M. Padilla, Brooke White, Wei Wang, et Rick L. Tarleton. 2020. « A Modified Drug Regimen Clears Active and Dormant Trypanosomes in Mouse Models of Chagas Disease ». *Science Translational Medicine* 12 (567): eabb7656. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb7656>.
- Byun, Ji Won, Hyo Jin Kim, Kwangmin Na, et al. 2017. « Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells Prevent Alopecia Areata Development through the Inhibition of NKG2D Expression: A Pilot Study ». *Experimental Dermatology* 26 (6): 532-35. <https://doi.org/10.1111/exd.13255>.
- Chang, Ying-Jun, et Xiao-Jun Huang. 2013. « Donor Lymphocyte Infusions for Relapse after Allogeneic Transplantation. When, If and for Whom? ». *Blood Reviews* 27 (1): 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.11.002>.
- Clapham, David E. 2007. « Calcium Signaling ». *Cell* 131 (6): 1047-58. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.028>.
- Crispino, John D. 2023. « Introduction to a Review Series on Hematopoietic Stem Cells ». *Blood* 142 (6): 497-497. <https://doi.org/10.1182/blood.2023020909>.
- Cronin, Shane J. F., Clifford J. Woolf, Guenter Weiss, et Josef M. Penninger. 2019. « The Role of Iron Regulation in Immunometabolism and Immune-Related Disease ». *Frontiers in Molecular Biosciences* 6 (novembre): 116. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00116>.
- Dahmani, Zoheir, Lynda Addou-Klouche, Florence Gizard, et al. 2020. « Metformin Partially Reverses the Inhibitory Effect of Co-Culture with ER-/PR-/HER2+ Breast Cancer Cells on Biomarkers of Monocyte Antitumor Activity ». *PLOS ONE* 15 (10): e0240982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240982>.
- Dallagi, Angham, Julie Girouard, Jovane Hamelin-Morrisette, et al. 2015. « The Activating Effect of IFN- γ on Monocytes/Macrophages Is Regulated by the LIF-Trophoblast-IL-10 Axis via Stat1 Inhibition and Stat3 Activation ». *Cellular & Molecular Immunology* 12 (3): 326-41. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.50>.

Références Bibliographiques

- Daraghmeh, Dala N., et Rafik Karaman. 2024. « The Redox Process in Red Blood Cells: Balancing Oxidants and Antioxidants ». *Antioxidants* 14 (1): 36. <https://doi.org/10.3390/antiox14010036>.
- Dash, Shiba Prasad, Saloni Gupta, et Pranita P. Sarangi. 2024. « Monocytes and Macrophages: Origin, Homing, Differentiation, and Functionality during Inflammation ». *Heliyon* 10 (8): e29686. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29686>.
- Desai, Bimal N., et Norbert Leitinger. 2014. « Purinergic and Calcium Signaling in Macrophage Function and Plasticity ». *Frontiers in Immunology* 5 (novembre). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00580>.
- Dillmann, Christina, Christian Ringel, Julia Ringleb, et al. 2016. « S1PR4 Signaling Attenuates ILT 7 Internalization To Limit IFN- α Production by Human Plasmacytoid Dendritic Cells ». *The Journal of Immunology* 196 (4): 1579-90. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1403168>.
- Djebri, Nihel Chahinez, Souad Zoudji, Aida Messaoud, Rabia Messali, Salim Loudjedi, et Mourad Aribi. 2025. « Metformin Inhibits NF- κ B P65/RelA–NLRP3 Inflammasome–IL-1 β Axis, Attenuates Lipid Droplet Accumulation, and Reprograms CD14/CD16 Expression in Monocytes Exposed to Colorectal Tumor-Conditioned Medium ». *International Immunopharmacology* 164 (octobre): 115299. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115299>.
- Dobkin, Jane, et Nilam S. Mangalmurti. 2022. « Immunomodulatory Roles of Red Blood Cells ». *Current Opinion in Hematology* 29 (6): 306-9. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000734>.
- Domínguez-Fernández, Celtia, June Eiguren-Ortiz, Jone Razquin, et al. 2023. « Review of Technological Challenges in Personalised Medicine and Early Diagnosis of Neurodegenerative Disorders ». *International Journal of Molecular Sciences* 24 (4): 3321. <https://doi.org/10.3390/ijms24043321>.
- Drvenica, Ivana T., Ana Z. Stančić, Irina S. Maslovarić, Drenka I. Trivanović, et Vesna Lj. Ilić. 2022. « Extracellular Hemoglobin: Modulation of Cellular Functions and Pathophysiological Effects ». *Biomolecules* 12 (11): 1708. <https://doi.org/10.3390/biom12111708>.
- Dutra, Fabianno F., et Marcelo T. Bozza. 2014. « Heme on innate immunity and inflammation ». *Frontiers in Pharmacology* 5 (mai). <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00115>.
- Fang, Yixuan, Jiawei Qian, Li Xu, et al. 2023. « Short-Term Intensive Fasting Enhances the Immune Function of Red Blood Cells in Humans ». *Immunity & Ageing* 20 (1): 44. <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00359-3>.
- Feske, Stefan, Heike Wulff, et Edward Y. Skolnik. 2015. « Ion Channels in Innate and Adaptive Immunity ». *Annual Review of Immunology* 33 (1): 291-353. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112212>.
- Figurasin, Rick, Vincent R. Lee, et Nicole J. Maguire. 2026. « 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) Toxicity ». In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538482/>.

Références Bibliographiques

- Flannagan, Ronald S., Valentin Jaumouillé, et Sergio Grinstein. 2012. « The Cell Biology of Phagocytosis ». *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 7 (1): 61-98. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132445>.
- Franco, Robert S. 2012. « Measurement of Red Cell Lifespan and Aging ». *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 39 (5): 302-7. <https://doi.org/10.1159/000342232>.
- Freemerman, Alex J., Amy R. Johnson, Gina N. Sacks, et al. 2014. « Metabolic Reprogramming of Macrophages ». *Journal of Biological Chemistry* 289 (11): 7884-96. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.522037>.
- Ganaïem, Maram, Gidon Karmon, Yanina Ivashko-Pachima, et Illana Gozes. 2022. « Distinct Impairments Characterizing Different ADNP Mutants Reveal Aberrant Cytoplasmic-Nuclear Crosstalk ». *Cells* 11 (19): 2994. <https://doi.org/10.3390/cells11192994>.
- Ganeshan, Kirthana, et Ajay Chawla. 2014. « Metabolic Regulation of Immune Responses ». *Annual Review of Immunology* 32 (1): 609-34. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120236>.
- Giordano, Daniela, Runa Kuley, Kevin E. Draves, Keith B. Elkon, Natalia V. Giltaiy, et Edward A. Clark. 2023. « B cell-activating factor (BAFF) from dendritic cells, monocytes and neutrophils is required for B cell maturation and autoantibody production in SLE-like autoimmune disease ». *Frontiers in Immunology* 14 (février): 1050528. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1050528>.
- Guilliams, Martin, Alexander Mildner, et Simon Yona. 2018. « Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes ». *Immunity* 49 (4): 595-613. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.005>.
- Hadjidj, Zeyneb, Rabia Messali, et Mourad Aribi. 2020. « Lack of Cell Movement Impairs Survival of Peripheral Blood IL-2-Stimulated Natural Killer Cells Originating from Solid Cancer and Promotes Red Blood Cells to Induce Their Switch toward a Regulatory Phenotype ». *Immunology Letters* 221 (mai): 6-17. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.02.002>.
- Halperin, Daniel T., Jeffrey Laux, Carlos LeFranc-García, Coloma Araujo, et Cristina Palacios. 2019. « Findings From a Randomized Trial of Weight Gain Prevention Among Overweight Puerto Rican Young Adults ». *Journal of Nutrition Education and Behavior* 51 (2): 205-16. <https://doi.org/10.1016/j.jneb.2018.07.014>.
- Hamilton, D. F., J. M. Giesinger, et K. Giesinger. 2017. « It Is Merely Subjective Opinion That Patient-Reported Outcome Measures Are Not Objective Tools ». *Bone & Joint Research* 6 (12): 665-66. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.612.BJR-2017-0347>.
- Huang, Han-Ying, Xin-Nan Zheng, et Lin Tian. 2025. « Ontogeny specification and epigenetic regulation of macrophage plasticity ». *Frontiers in Immunology* 16 (septembre): 1676953. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1676953>.
- Jakubzick, Claudia V., Gwendalyn J. Randolph, et Peter M. Henson. 2017a. « Monocyte Differentiation and Antigen-Presenting Functions ». *Nature Reviews Immunology* 17 (6): 349-62. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.28>.

Références Bibliographiques

- Jakubzick, Claudia V., Gwendalyn J. Randolph, et Peter M. Henson. 2017b. « Monocyte Differentiation and Antigen-Presenting Functions ». *Nature Reviews Immunology* 17 (6): 349-62. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.28>.
- Ji, Peng, Maki Murata-Hori, et Harvey F. Lodish. 2011. « Formation of Mammalian Erythrocytes: Chromatin Condensation and Enucleation ». *Trends in Cell Biology* 21 (7): 409-15. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2011.04.003>.
- Joshi, Urja, Linz-Buoy George, et Hyacinth Highland. 2025. « Red blood cell extracellular vesicles: new frontiers in hematological biomarker discovery ». *Frontiers in Medicine* 12 (août): 1644077. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1644077>.
- Karsten, Elisabeth, Edmond Breen, et Benjamin R. Herbert. 2018. « Red Blood Cells Are Dynamic Reservoirs of Cytokines ». *Scientific Reports* 8 (1): 3101. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21387-w>.
- Kelly, Beth, et Luke Aj O'Neill. 2015. « Metabolic Reprogramming in Macrophages and Dendritic Cells in Innate Immunity ». *Cell Research* 25 (7): 771-84. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.68>.
- Kuhn, Viktoria, Lukas Diederich, T. C. Stevenson Keller, et al. 2017. « Red Blood Cell Function and Dysfunction: Redox Regulation, Nitric Oxide Metabolism, Anemia ». *Antioxidants & Redox Signaling* 26 (13): 718-42. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6954>.
- Li, Ping, Xiangbo Ruan, Ling Yang, et al. 2015. « A Liver-Enriched Long Non-Coding RNA, lncLSTR, Regulates Systemic Lipid Metabolism in Mice ». *Cell Metabolism* 21 (3): 455-67. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.004>.
- Littlewood-Evans, Amanda, Sophie Sarret, Verena Apfel, et al. 2016. « GPR91 Senses Extracellular Succinate Released from Inflammatory Macrophages and Exacerbates Rheumatoid Arthritis ». *Journal of Experimental Medicine* 213 (9): 1655-62. <https://doi.org/10.1084/jem.20160061>.
- Liu, Wenjun, Ruhui Yang, Yuxin Zhan, et al. 2025. « Lactate and lactylation: emerging roles in autoimmune diseases and metabolic reprogramming ». *Frontiers in Immunology* 16 (juin): 1589853. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1589853>.
- Mairbäurl, Heimo, et Roy E. Weber. 2012. « Oxygen Transport by Hemoglobin ». In *Comprehensive Physiology*, 1^{re} éd., édité par Y. S. Prakash. Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.c080113>.
- Maynard, Kristen R., Leonardo Collado-Torres, Lukas M. Weber, et al. 2021. « Publisher Correction: Transcriptome-Scale Spatial Gene Expression in the Human Dorsolateral Prefrontal Cortex ». *Nature Neuroscience* 24 (4): 612-612. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00817-5>.
- Medrihan, Lucian, Fabrizia Cesca, Andrea Raimondi, Gabriele Lignani, Pietro Baldelli, et Fabio Benfenati. 2013. « Synapsin II Desynchronizes Neurotransmitter Release at Inhibitory Synapses by Interacting with Presynaptic Calcium Channels ». *Nature Communications* 4 (1): 1512. <https://doi.org/10.1038/ncomms2515>.
- Meegan, Jamie E., Ciara M. Shaver, Nathan D. Putz, et al. 2020. « Cell-Free Hemoglobin Increases Inflammation, Lung Apoptosis, and Microvascular Permeability in Murine

Références Bibliographiques

- Polymicrobial Sepsis ». *PLOS ONE* 15 (2): e0228727.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228727>.
- Mildner, Alexander, Ki-Wook Kim, et Simon Yona. 2024. « Unravelling Monocyte Functions: From the Guardians of Health to the Regulators of Disease ». *Discovery Immunology* 3 (1): kyae014. <https://doi.org/10.1093/discim/kyae014>.
- Miliani, Maroua, Mouna Nouar, Océane Paris, Gérard Lefranc, Franck Mennechet, et Mourad Aribi. 2018. « Thymoquinone Potently Enhances the Activities of Classically Activated Macrophages Pulsed with Necrotic Jurkat Cell Lysates and the Production of Antitumor Th1-/M1-Related Cytokines ». *Journal of Interferon & Cytokine Research* 38 (12): 539-51. <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0010>.
- Mills, Evanna L., Beth Kelly, et Luke A. J. O'Neill. 2017. « Mitochondria Are the Powerhouses of Immunity ». *Nature Immunology* 18 (5): 488-98. <https://doi.org/10.1038/ni.3704>.
- Minton, Kirsty. 2021. « Red Blood Cells Join the Ranks as Immune Sentinels ». *Nature Reviews Immunology* 21 (12): 760-61. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00648-2>.
- Moras, Martina, Sophie D. Lefevre, et Mariano A. Ostuni. 2017. « From Erythroblasts to Mature Red Blood Cells: Organelle Clearance in Mammals ». *Frontiers in Physiology* 8 (décembre): 1076. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01076>.
- Netea, Mihai G., Jorge Domínguez-Andrés, Luis B. Barreiro, et al. 2020. « Defining Trained Immunity and Its Role in Health and Disease ». *Nature Reviews Immunology* 20 (6): 375-88. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>.
- Netea, Mihai G., Leo A. B. Joosten, Eicke Latz, et al. 2016. « Trained Immunity: A Program of Innate Immune Memory in Health and Disease ». *Science* 352 (6284): aaf1098. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>.
- Niu, Chunxiao, et Jiyan Zhang. 2024. « Immunoregulation role of the erythroid cells ». *Frontiers in Immunology* 15 (octobre): 1466669. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1466669>.
- Nouari, Wafa, Lamia Ysmail-Dahlouk, et Mourad Aribi. 2016. « Vitamin D3 Enhances Bactericidal Activity of Macrophage against Pseudomonas Aeruginosa ». *International Immunopharmacology* 30 (janvier): 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.11.033>.
- O'Neill, Luke A. J., Rigel J. Kishton, et Jeff Rathmell. 2016a. « A Guide to Immunometabolism for Immunologists ». *Nature Reviews Immunology* 16 (9): 553-65. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>.
- O'Neill, Luke A. J., Rigel J. Kishton, et Jeff Rathmell. 2016b. « A Guide to Immunometabolism for Immunologists ». *Nature Reviews Immunology* 16 (9): 553-65. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>.
- O'Neill, Luke A. J., Rigel J. Kishton, et Jeff Rathmell. 2016c. « A Guide to Immunometabolism for Immunologists ». *Nature Reviews Immunology* 16 (9): 553-65. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>.

Références Bibliographiques

- Palsson-McDermott, Eva M., et Luke A. J. O'Neill. 2013. « The Warburg Effect Then and Now: From Cancer to Inflammatory Diseases ». *BioEssays* 35 (11): 965-73. <https://doi.org/10.1002/bies.201300084>.
- Pimenov, Lisabeth, Azuah Lucrecia Gonzalez, Amanda C. Doran, et Sylvia Knapp. 2024. « Same Name, Different Game?—How Ontogeny Shapes Classical Monocyte Phenotypes ». *Genes & Immunity* 25 (1): 1-3. <https://doi.org/10.1038/s41435-023-00248-1>.
- Pogonyalova, Marina Y., Daniil Y. Popov, et Andrey Y. Vinokurov. 2025. « Intracellular Calcium as a Regulator of Polarization and Target Reprogramming of Macrophages ». *International Journal of Molecular Sciences* 26 (24): 11901. <https://doi.org/10.3390/ijms262411901>.
- Prakriya, Murali, et Richard S. Lewis. 2015. « Store-Operated Calcium Channels ». *Physiological Reviews* 95 (4): 1383-436. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2014>.
- Ren, Yijun, Chengkai Yan, et Huan Yang. 2023. « Erythrocytes: Member of the Immune System That Should Not Be Ignored ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 187 (juillet): 104039. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104039>.
- Schaer, Dominik J., Francesca Vinchi, Giada Ingoglia, Emanuela Tolosano, et Paul W. Buehler. 2014. « Haptoglobin, hemopexin, and related defense pathways—basic science, clinical perspectives, and drug development ». *Frontiers in Physiology* 5 (octobre). <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00415>.
- Schnupf, Pamela, Valérie Gaboriau-Routhiau, Marine Gros, et al. 2015. « Growth and Host Interaction of Mouse Segmented Filamentous Bacteria in Vitro ». *Nature* 520 (7545): 99-103. <https://doi.org/10.1038/nature14027>.
- Semenza, Gregg L. 2023. « Regulation of Erythropoiesis by the Hypoxia-Inducible Factor Pathway: Effects of Genetic and Pharmacological Perturbations ». *Annual Review of Medicine* 74 (1): 307-19. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-102602>.
- Serrato-Avila, Juan Leonardo, Marcos Devanir Silva Da Costa, Joao Norberto Stávale, et al. 2020. « Microsurgical Resection of a Left Supramarginal Gyrus AVM Causing Radionecrosis ». *World Neurosurgery* 138 (juin): 317. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.02.082>.
- Shouqair, Tasneem M., Syed Arman Rabbani, Sathvik B. Sridhar, et Martin T. Kurian. 2022. « Evaluation of Drug-Related Problems in Chronic Kidney Disease Patients ». *Cureus*, publication en ligne anticipée, avril 10. <https://doi.org/10.7759/cureus.24019>.
- Simunovic, Mijo, Jean-Baptiste Manneville, Henri-François Renard, et al. 2017. « Friction Mediates Scission of Tubular Membranes Scaffolded by BAR Proteins ». *Cell* 170 (1): 172-184.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.047>.
- Smith, Norah L., Erin Wissink, Jocelyn Wang, et al. 2014. « Rapid Proliferation and Differentiation Impairs the Development of Memory CD8+ T Cells in Early Life ». *The Journal of Immunology* 193 (1): 177-84. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400553>.

Références Bibliographiques

- Strober, Warren. 2013. « Impact of the Gut Microbiome on Mucosal Inflammation ». *Trends in Immunology* 34 (9): 423-30. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.07.001>.
- Tallack, Michael R., Tom Whittington, Wai Shan Yuen, et al. 2010. « A Global Role for KLF1 in Erythropoiesis Revealed by ChIP-Seq in Primary Erythroid Cells ». *Genome Research* 20 (8): 1052-63. <https://doi.org/10.1101/gr.106575.110>.
- Tang, Pu, et Huaquan Wang. 2023. « Regulation of Erythropoiesis: Emerging Concepts and Therapeutic Implications ». *Hematology* 28 (1): 2250645. <https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2250645>.
- Tannahill, G. M., A. M. Curtis, J. Adamik, et al. 2013. « Succinate Is an Inflammatory Signal That Induces IL-1 β through HIF-1 α ». *Nature* 496 (7444): 238-42. <https://doi.org/10.1038/nature11986>.
- Teh, Ye Chean, Ming Yao Chooi, et Shu Zhen Chong. 2023. « Behind the Monocyte's Mystique: Uncovering Their Developmental Trajectories and Fates ». *Discovery Immunology* 2 (1): kyad008. <https://doi.org/10.1093/discim/kyad008>.
- Trebak, Mohamed, et Jean-Pierre Kinet. 2019. « Calcium Signalling in T Cells ». *Nature Reviews Immunology* 19 (3): 154-69. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0110-7>.
- Trzebanski, Sébastien, Jung-Seok Kim, Niss Larossi, et al. 2024. « Classical Monocyte Ontogeny Dictates Their Functions and Fates as Tissue Macrophages ». *Immunity* 57 (6): 1225-1242.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.04.019>.
- Tsiftoglou, Asterios S. 2021. « Erythropoietin (EPO) as a Key Regulator of Erythropoiesis, Bone Remodeling and Endothelial Transdifferentiation of Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Implications in Regenerative Medicine ». *Cells* 10 (8): 2140. <https://doi.org/10.3390/cells10082140>.
- Wesemann, Duane R., et Cathryn R. Nagler. 2016. « The Microbiome, Timing, and Barrier Function in the Context of Allergic Disease ». *Immunity* 44 (4): 728-38. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.002>.
- Wu, Joseph T., Kathy Leung, Tommy T. Y. Lam, et al. 2021. « Nowcasting Epidemics of Novel Pathogens: Lessons from COVID-19 ». *Nature Medicine* 27 (3): 388-95. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01278-w>.
- Wynn, Thomas A., et Kevin M. Vannella. 2016. « Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis ». *Immunity* 44 (3): 450-62. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.015>.
- Zheng, Yi, Gye Won Han, Ruben Abagyan, et al. 2017. « Structure of CC Chemokine Receptor 5 with a Potent Chemokine Antagonist Reveals Mechanisms of Chemokine Recognition and Molecular Mimicry by HIV ». *Immunity* 46 (6): 1005-1017.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.05.002>.
- Zhou, Wenhao, Mingxiang Sun, Xiaowen Xu, et al. 2024. « Multipattern Graph Convolutional Network-Based Autism Spectrum Disorder Identification ». *Cerebral Cortex* 34 (3): bhae064. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhae064>.

Références Bibliographiques

Zhu, Xuewei, Allison Meyers, David Long, et al. 2019. « Frontline Science: Monocytes Sequentially Rewire Metabolism and Bioenergetics during an Acute Inflammatory Response ». *Journal of Leukocyte Biology* 105 (2): 215-28.
<https://doi.org/10.1002/JLB.3HI0918-373R>.