



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



UNIVERSITÉ DE TLEMCE — ABOU BEKR BELKAID

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

Département de Biologie

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie — BIOMOLIM
W0414100

MÉMOIRE

Présenté par

Ikram Benmedjahed

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

En Immunologie

Thème

**Explosion respiratoire et activité de la myéloperoxydase des monocytes en réponse à
des déficits quantitatifs de la capacité de transport de l'oxygène.**

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

MEMBRES DU JURY

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



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ DE TLEMCE — ABOU BEKR BELKAID

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie — BIOMOLIM
W0414100

MÉMOIRE

Présenté par

Ikram Benmedjahed

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

En Immunologie

Thème

**Explosion respiratoire et activité de la myéloperoxydase des monocytes en réponse à
des déficits quantitatifs de la capacité de transport de l'oxygène.**

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

MEMBRES DU JURY

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

Résumé

Résumé

Introduction

Les mécanismes de l'immunité innée impliquent une communication dynamique entre plusieurs types cellulaires, parmi lesquels les monocytes et les globules rouges (GR). Longtemps considérés comme de simples transporteurs d'oxygène, les GR sont aujourd'hui reconnus pour leur participation active à la modulation des réponses immunitaires. En effet, ils peuvent influencer l'activation des monocytes ainsi que la génération de médiateurs oxydants tels que la myéloperoxydase (MPO) et l'acide hypochloreux (HOCl), molécules essentielles dans les processus inflammatoire

Matériels et méthodes

Les monocytes ont été obtenus à partir des cellules mononucléées du sang périphérique humain (PBMC) par des techniques d'isolement appropriées. Après purification, les cellules ont été mises en culture en présence de globules rouges autologues présentant une déficience en hémoglobine, puis soumises à une stimulation par le lipopolysaccharide (LPS). Afin d'évaluer le degré d'activation monocyttaire, les concentrations de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), d'acide hypochloreux (HOCl) ainsi que l'activité enzymatique de la myéloperoxydase (MPO) ont été déterminées dans les surnageants de culture.

Résultats

Abstract

Abstract

Introduction

The mechanisms of innate immunity involve dynamic communication between several cell types, including monocytes and red blood cells (RBCs). Long considered simple oxygen carriers, RBCs are now recognized for their active role in modulating immune responses. Indeed, they can influence monocyte activation as well as the generation of oxidative mediators such as myeloperoxidase (MPO) and hypochlorous acid (HOCl), which are essential molecules in inflammatory and antimicrobial processes.

Materials and Methods

Monocytes were obtained from human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) using appropriate isolation techniques. After purification, the cells were cultured in the presence of autologous hemoglobin-deficient red blood cells and then stimulated with lipopolysaccharide (LPS). To evaluate the degree of monocyte activation, the concentrations of hydrogen peroxide (H_2O_2), hypochlorous acid (HOCl), and the enzymatic activity of myeloperoxidase (MPO) were measured in the culture supernatants.

Results

Discussion

Keywords

Monocytes, MPO, HOCl, H_2O_2 , Respiratory burst, Red blood cells

المخلص

المقدم ة

(Monocytes) تتضمن آليات المناعة الفطرية تواصلا ديناميكيا بين عدة أنواع خلوية، من بينها الوحيدات لتولطالما اعتبرت كريات الدم الحمراء مجرد ناقلات للأكسجين، إلا أنها تُعرف اليوم (GR) وكريات الدم الحمراء بدورها الفعال في تعديل الاستجابات المناعية. فهي قادرة على التأثير في تنشيط الوحيدات وكذلك في توليد الوسائط وهما جزيئان أساسيان في (HOCl) وحمض الهيبوكلوروز (MPO) المؤكسدة مثل إنزيم الميالوبيروكسيداز. العمليات الالتهابية والمضادة للميكروبات.

المواد والطرق

باستخدام تقنيات عزل (PBMC) تم الحصول على الوحيدات من الخلايا أحادية النواة للدم المحيطي البشري مناسبة. بعد التنقية، زُرعت الخلايا بوجود كريات دم حمراء ذاتية تعاني من نقص في الهيموغلوبين، ثم خضعت ومن أجل تقييم درجة تنشيط الوحيدات، تم قياس تراكيز بيروكسيد (LPS) لتحفيز بواسطة الليبوبوليسكاريد (MPO) إضافة إلى النشاط الإنزيمي للميالوبيروكسيداز (HOCl) وحمض الهيبوكلوروز (H_2O_2) الهيدروجين. في المستخلصات الفوقية للزرع الخلوي.

النتائج

المناقشة

الكلمات المفتاحية

الانفجار التنفسي، كريات الدم الحمراء، H_2O_2 ، HOCl، MPO، الوحيدات

Dédicace

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et mon immense gratitude à mes chers parents, pour leur amour inconditionnel, leur soutien constant et les nombreux sacrifices qu'ils ont consentis tout au long de mon parcours. Leur confiance en moi, leurs encouragements permanents et leurs conseils avisés ont été une source essentielle de motivation et de persévérance. Sans leur présence et leur appui indéfectible, ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

Je souhaite adresser une pensée particulière à mon père, pour sa force, sa sagesse et son soutien moral, ainsi qu'à ma mère, pour sa tendresse, sa patience et son dévouement sans limite. Ils ont été pour moi un véritable pilier et un modèle de courage et de détermination.

Mes sincères remerciements vont également à mes frères, pour leur soutien, leur compréhension et leur présence à mes côtés dans les moments importants comme dans les périodes plus difficiles. Leur encouragement et leur esprit de solidarité ont grandement contribué à la réussite de ce travail.

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 sa réalisation et à son aboutissement dans les meilleures conditions.

Avant-propos

Je tiens tout d'abord à adresser mes remerciements les plus sincères à mon encadrant, le Professeur **Morad Aribi**, pour la confiance qu'il m'a accordée en m'intégrant au sein de son équipe de recherche et en me confiant ce projet. Je lui suis infiniment reconnaissante pour la qualité de son encadrement, son engagement constant, sa disponibilité et sa patience tout au long de cette étude. Par ses conseils éclairés, sa rigueur scientifique et son esprit critique, il a largement contribué à l'orientation et à la réussite de ce travail. Son soutien, tant scientifique qu'humain, a été d'une importance capitale, notamment dans les moments de doute.

J'adresse également mes sincères remerciements à l'ensemble de l'équipe de recherche pour son accueil chaleureux et son esprit de collaboration. Travailler dans un environnement aussi dynamique et stimulant a constitué une expérience très enrichissante, tant sur le plan scientifique que personnel. Les échanges constructifs et le partage de connaissances ont grandement contribué à l'amélioration de ce travail.

Mes remerciements vont également aux chercheurs, doctorants et étudiants du laboratoire Biomolime, pour leur disponibilité, leurs conseils avisés et leur aide précieuse. Leur accompagnement m'a permis de développer mes compétences expérimentales et d'approfondir mon analyse scientifique.

Je souhaite exprimer ma gratitude à toutes les personnes et institutions ayant contribué, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail, par leur aide, leurs conseils ou leurs encouragements.

Enfin, je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères à mes grand père, qui a été une source constante de soutien et de motivation tout mon parcours.

En somme, ce travail est le fruit d'un effort collectif, et je suis profondément reconnaissante envers toutes celles et ceux qui y ont contribué.

Table des Matières

Table des Matières

Résumé.....	1
Abstract.....	2
	3
Avant-propos	4
Table des Matières.....	5
Listes des Figures	6
Listes des Abreviations.....	7
Introduction.....	8
I. Revue de Littérature.....	9
1 Monocyte.....	9
1.1 Définition.....	10
1.2 Origine des Monocytes.....	11
1.3 Rôle et Function des Monocytes	12
2 Burst Respiratoire.....	13
2.1 Peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂)	14
3 MPO et HOCl.....	15
4 Production des ROS.....	16
5 Globules Rouges.....	17
5.1 Origine et Développement des GR	18
5.2 Rôle des GR	19
5.3 Les Constituents des GR	20

Table des Matières

6 Interaction entre Monocytes et Globules Rouges	21
7 Carence en Hemoglobine	22
8 Problématique et Test d'Hypothèse	23
II. Matériel et Methodes	24
1 Conception de étude.....	24
2 Declaration d'Éthique et Recuperation du Sang	25
3 Isolement des PBMC	26
4 Isolement des Monocytes	27
5 Isolement des Globules Rouges.....	28
6 Traitement des Monocytes.....	29
7 Recuperation des Surnageants	30
8 Evaluation des Activités Fonctionnelles des Monocytes	31
8.1 Mesure du Peroxyde d'Hydrogène.....	31
8.2 Mesure de l'Acide Hypochloreux	32
8.3 Mesure de l'Activité de Myeloperoxidase	33
8.4 Mesure des Protéines Totales	34
III. Interpretation des Résultats.....	35
1 Analyses Statistique des Données	36
2 Production de Peroxyde d'Hydrogène	37
3 Production d'Acide Hypochloreux.....	38
4 Activité de la Myéloperoxydase	39

Table des Matières

IV.	Discussion.....	40
V.	Conclusion et Perspectives.....	41
	References Bibliographies.....	42

Liste des figures

Liste des figures

Figure 1	Origine et devenir des monocytes
Figure2	Représentation de l'érythropoése.....
Figure3	La production de HOCL dans les monocytes via le MPOet H ₂ O ₂
Figure4	Structure d'une molécule Hemoglobine (Hb).....
Figure5	Conception d'étude.....

Liste des abréviations

Liste des abréviations

- **GR** : Globules Rouges.
- **Hb** : Hémoglobine.
- **CSH** : Cellules Souches Hématopoïétiques.
- **LPS** : Lipopolysaccharide.
- **H₂O₂** : Peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée.)
- **MPO** : Myéloperoxydase.
- **HOCl** : Acide hypochloreux.
- **EPO** : Érythropoïétine.
- **SVF** : Sérum de Veau Fœtal.
- **HRPO** : Horseradish Peroxidase ou Peroxydase de Raifort.
- **AE1** : Échangeur d'anions 1.
- **NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit.
- **NO** : Monoxyde d'azote.
- **PBMC** : Cellules mononucléées du sang périphérique.
- **PBS** : Phosphate Buffered Saline. • **ROS** : Réactive Oxygène Species.
- **DMEM** : Dulbecco's Modified Eagle Medium.
- **Br** : Brome.
- **HOBr** : Acide hypobromeux.

Introduction

Introduction

Traditionnellement cantonnés à leur fonction de transport gazeux, les érythrocytes sont désormais identifiés Comme des acteurs dynamiques de l'homéostasie immunitaire (Anderson et al. 2018a) . Des travaux récents démontrent leur capacité à séquestrer des chimiokines, des acides nucléiques circulants et divers agents pathogènes, modulant ainsi directement les signaux de l'immunité innée (Anderson et al. 2018a) . Par ailleurs, *via* des mécanismes d'adhérence dépendant du complément, ils facilitent l'épuration des complexes immuns et stimulent l'activité phagocytaire (Zhang et al. 2022). Leur implication s'étend également à la régulation de l'inflammation par le biais de la modulation du stress oxydatif et d'interactions directes avec les lignées leucocytaire (Zhang et al. 2022). Ces propriétés positionnent les globules rouges comme des composants essentiels, bien que longtemps négligés, de la défense de l'hôte (Ren et al. 2023a).

Les monocytes constituent les piliers effecteurs du système immunitaire inné, servant de précurseurs aux macrophages et aux cellules dendritiques tissulaires (Glass et Natoli 2016). Leur fonction repose sur la détection des menaces *via* des récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR), notamment les récepteurs de type Toll (TLR) (Glass et Natoli 2016) . Suite à cette reconnaissance, ils orchestrent la phase précoce de la réponse immunitaire par une libération massive de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 β et IL-6) (Chan et al. 2016) . En outre, en exprimant le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II), ils assurent la présentation antigénique, créant un pont critique vers l'immunité adaptative (Midturi et al. 2015) . Cette plasticité leur permet de s'adapter spécifiquement aux besoins de l'inflammation ou de la réparation tissulaire (Alam et al. 2014).

Le lipopolysaccharide (LPS), constituant membranaire des bactéries à Gram négatif, représente l'un des activateurs les plus puissants des monocytes (Islam et al. 2005). La reconnaissance du LPS s'effectue via le complexe récepteur TLR4, assisté des corécepteurs CD14 et MD-2, ce qui déclenche des cascades de signalisation intracellulaire complexe (Hayashi et al. 2001). Le recrutement des voies TNF- κ

et MAPK induit la transcription de gènes inflammatoires, aboutissant à une sécrétion accrue de médiateurs pro-inflammatoires (Kusunoki et al. 2002; Hagstrom et al. 2000). Toutefois, une activation démesurée ou persistante de cette voie est étroitement liée au

Introduction

développement de pathologies systémiques graves, telles que le choc septique (Chen et al. 2007).

Lors de l'activation, les monocytes déploient un arsenal bactéricide basé sur la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Fox et al. 2008) L'assemblage du complexe NADPH oxydase génère l'anion superoxyde, précurseur du peroxyde d'hydrogène (Dou et al. 2006). Simultanément, la myéloperoxydase (MPO) utilise ce H_2O_2 pour catalyser la formation d'acide hypochloreux (HOCl), un agent oxydant extrêmement létal pour les pathogènes (Eckert et al. 2006). Ces effecteurs sont indispensables à la destruction des agents phagocytés (Mahmood et Swaminathan 2010). Cependant, la libération de ces métabolites est rigoureusement contrôlée afin de prévenir les dommages collatéraux sur les tissus sains de l'hôte (Huynh et al. 2010).

La présente étude vise à étudier l'interaction entre les globules rouges et les monocytes. Nous cherchons spécifiquement à déterminer comment les érythrocytes modulent l'activation des monocytes et les fonctions bactéricides après stimulation inflammatoire. De plus, nous visons à caractériser les voies moléculaires impliquées dans les réponses oxydatives induites par le LPS chez les monocytes. Une attention particulière sera portée au rôle de la production de ROS et aux mécanismes dépendants de la MPO dans l'activité antimicrobienne. En fin de compte, ce travail vise à fournir des perspectives novatrices sur la contribution intégrée des composants cellulaires sanguins à l'immunité innée.

I. Revue de littérature

1. Monocyte

1.1. Définition

Les monocytes sont définis comme des phagocytes mononucléaires circulants issus de la moelle osseuse, constituant un élément clé de l'immunité innée et agissant comme précurseurs des macrophages et des cellules dendritiques (Jakubzick et al. 2017).

Ils sont désormais considérés comme une population hétérogène composée de sousensembles classiques, intermédiaires et non classiques, chacun présentant des caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles spécifiques (Ginhoux et al. 2021).

Revue de la littérature

Les monocytes se distinguent par une grande plasticité fonctionnelle, leur permettant d'adapter leurs réponses aux signaux environnementaux et de se différencier en divers types cellulaires effecteurs en conditions physiologiques et inflammatoires (Xiong et Pamer 2015).

Au sein du système immunitaire, ils occupent une position stratégique à l'interface entre immunité innée et adaptative en sécrétant des cytokines, en présentant des antigènes et en modulant les réponses inflammatoires (Jakubzick et al. 2017).

Outre leur rôle dans la défense de l'hôte, ils participent également à la régulation des réponses immunitaires, à la réparation des tissus et à la résolution de l'inflammation, soulignant leur rôle à la fois protecteur et potentiellement pathogène (Ma et al. 2019).

1.2. Origine des monocytes

Les monocytes proviennent de cellules souches hématopoïétiques (HSC) dans la moelle osseuse grâce à un programme de différenciation myéloïde hiérarchique et par étapes impliquant des progéniteurs séquentiels, y compris les progéniteurs myéloïdes communs (CMP), les progéniteurs granulocytes-macrophages (GMP) et les progéniteurs monocytes-dendritiques (MDP), générant finalement des progéniteurs monocytes engagés (cMoP) qui donnent naissance à des monocytes circulants (Fineschi et al. 2017) (Fineschi et al. 2017). Lors de l'hématopoïèse en régime stationnaire, ces processus développementaux sont strictement régis par des facteurs de transcription clés, en particulier les membres des familles PU.1, IRF8 et C/EBP, qui régulent la spécification de la lignée et garantissent la production équilibrée de sousensembles de monocytes dans la niche de la moelle osseuse (Wolf et al. 2019). Dans des conditions inflammatoires, le développement des monocytes est ensuite adapté dynamiquement par un processus appelé « monopoïèse d'urgence », caractérisé par une expansion accrue des populations progénitrices et une différenciation préférentielle vers des sous-ensembles de monocytes inflammatoires dotés de capacités migratoires et de fonctions effectrices distinctes (Wolf et al. 2019).

Les monocytes constituent une population myéloïde à renouvellement rapide, issue en permanence des cellules souches hématopoïétiques au travers de stades progéniteurs bien caractérisés, localisés dans le foie fœtal puis dans la moelle osseuse adulte, Les

Revue de la littérature

progéniteurs myéloïdes communs génèrent à la fois des progéniteurs granulocyte–monocyte et des progéniteurs monocyte–cellule dendritique, chacun donnant naissance, de façon indépendante, à des sous-ensembles de monocytes aux fonctions distinctes (Yáñez et al. 2017; Pimenov et al. 2024). Chez la souris, un progéniteur engagé monocyte–macrophage, situé en aval du progéniteur monocyte–dendritique, a été mis en évidence, définissant une voie spécifique pour la production de monocytes et de macrophages dérivés des monocytes, distincte de celle des cellules dendritiques (Yáñez et al. 2017). Plus récemment, des homologues humains de ces progéniteurs monocytiques communs ont été identifiés au sein du compartiment progéniteur granulocyte–monocyte, ce qui a permis d’affiner la hiérarchie de la différenciation myéloïde humaine (Yáñez et al. 2017). L’ensemble de ces données, combinées aux stratégies de traçage du destin qui suivent in vivo les progéniteurs engagés dans la lignée monocytaires, ont profondément modifié la compréhension de l’ontogenèse des monocytes, tant en situation d’homéostasie que lors de l’inflammation (De Kleer et al. 2014; Teh et al. 2019).

Revue de la littérature

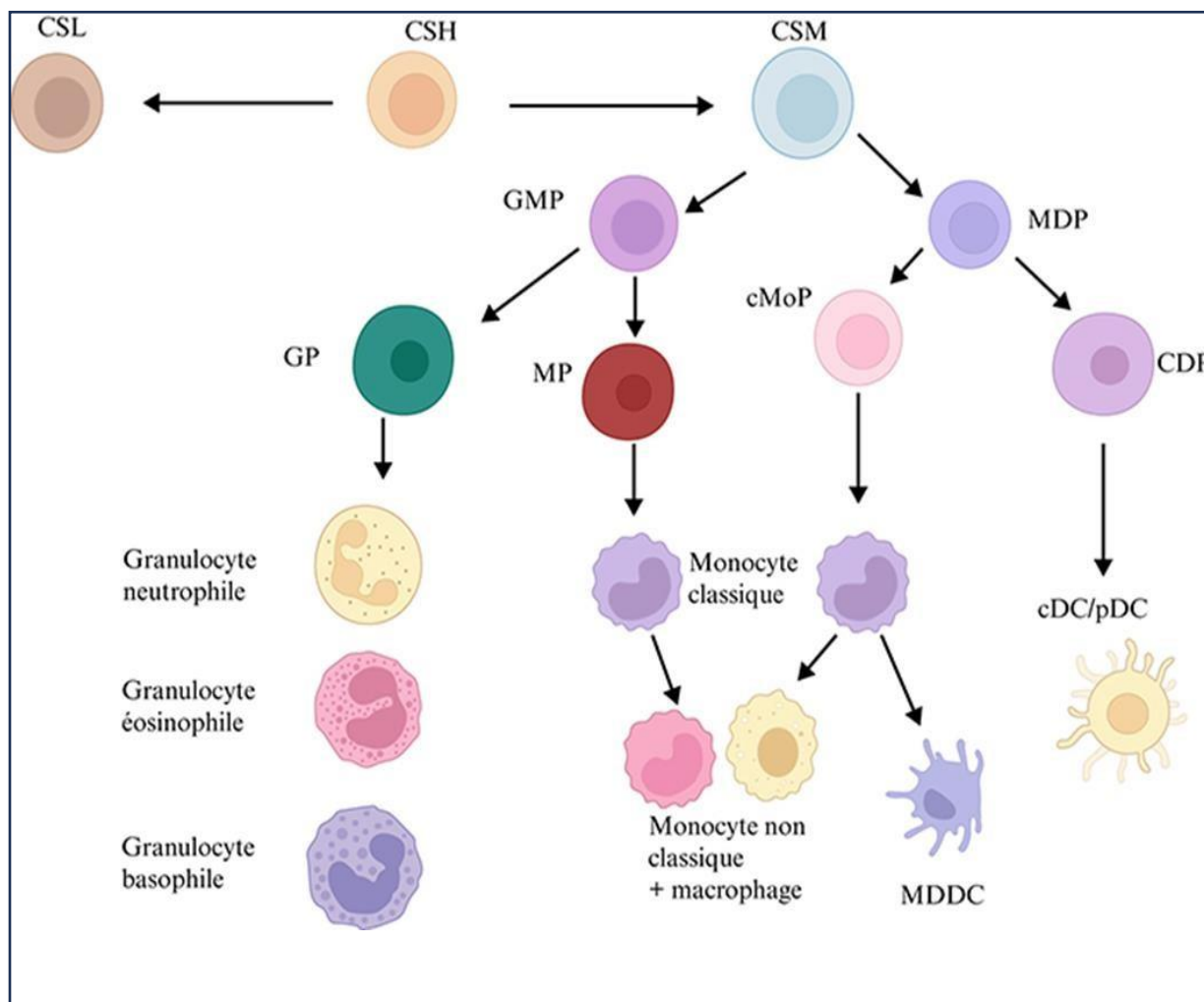


Figure1.1 Origine et devenir des monocytes (M'raoui et al. 2025).

1.3. Role et fonction des monocytes les monocytes ne sont pas de simples cellules de transition, mais coordonnent activement les réponses immunitaires via des fonctions effectrices directes, notamment la production des cytokines, la présentation d'antigènes et la modulation de l'activité des lymphocytes (Dobbs et al. 2020).

De plus, les monocytes sont de plus en plus reconnus comme des régulateurs clés de l'interaction entre immunité innée et immunité adaptative, déclenchant des réponses inflammatoires et contribuant à leur résolution, avec une dysrégulation associée aux troubles auto-immuns et autoinflammatoires (Ma et al. 2019). des analyses récentes mettent en lumière leur implication dans l'homéostasie tissulaire, l'immunité antitumorale et les réponses thérapeutiques, renforçant le concept que les monocytes

Revue de la littérature

agissent comme des régulateurs dynamiques et dépendants du contexte de la fonction immunitaire plutôt que comme des précurseurs passifs (M'raoui et al. 2025).

2. Burst respiratoire

Le burst respiratoire constitue une signature fonctionnelle majeure de l'activation phagocytaire et se définit par une augmentation rapide de la consommation d'oxygène conduisant à une production massive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), essentielles aux mécanismes effecteurs de l'immunité innée (Manoharan et al. 2024). Chez les monocytes et leurs dérivés macrophagiques, ce processus dépend principalement de l'activation du complexe enzymatique NADPH oxydase NOX2, localisé à la membrane plasmique et au niveau des phagosomes (De Oliveira-Junior et al. 2011a ; De Oliveira-Junior et al. 2011b). Le noyau catalytique de cette enzyme correspond au flavocytochrome b558, constitué des sous-unités membranaires gp91phox et p22phox, auxquelles s'associent plusieurs protéines cytosoliques lors de l'activation des cellules phagocytaires afin d'assurer l'assemblage complet et fonctionnel du complexe oxydase (Vignais 2002a). Une fois activé, le complexe NOX2 catalyse le transfert d'électrons du NADPH intracellulaire vers l'oxygène moléculaire, conduisant à la formation de l'anion superoxyde (O_2^-), première espèce réactive produite au cours du burst respiratoire (Vignais 2002a). Cet anion superoxyde est ensuite rapidement converti en différentes espèces oxydantes secondaires, notamment le peroxyde d'hydrogène, les radicaux hydroxyles et d'autres dérivés hautement cytotoxiques impliqués dans l'élimination des microorganismes internalisés (Thomas 2017b ; De Oliveira-Junior et al. 2011a).

Au-delà de leur activité microbicide intraphagosomale, les ROS produites par les monocytes agissent également comme de véritables seconds messagers redox capables de moduler plusieurs voies de signalisation intracellulaire et de participer à l'amplification des réponses inflammatoires locales (Iles and Forman 2002 ; Forman and Torres 2002). En particulier, les ROS influencent l'activation de facteurs transcriptionnels sensibles à l'oxydoréduction et participent à des mécanismes de reprogrammation métabolique et épigénétique associés à l'immunité innée entraînée (trained immunity), notamment dans des contextes inflammatoires induits par le LDL oxydé et dépendants de la voie mTOR (Thomas 2017a ; Sohrabi et al. 2019). Dans ce

Revue de la littérature

cadre, la reconfiguration du métabolisme du NAD^+ induite par l' $\text{IFN}\gamma$ renforce davantage le burst respiratoire en alimentant simultanément la production de ROS mitochondriales et celles dérivées de la NADPH oxydase, soulignant l'interconnexion étroite entre métabolisme cellulaire et fonctions oxydatives dans l'activation des monocytes humains (McCann et al. 2022).

Cependant, malgré leur rôle central dans la défense antimicrobienne, les monocytes présentent une vulnérabilité importante aux dommages oxydatifs en raison d'une capacité relativement limitée de réparation de l'ADN, les rendant particulièrement sensibles à leurs propres ROS ainsi qu'au stress oxydatif environnemental (Bauer et al. 2011 ; Ponath and Kaina 2017). Ainsi, le burst respiratoire apparaît non seulement comme un mécanisme essentiel de clairance des agents pathogènes, mais également comme un déterminant majeur du turnover et du renouvellement des monocytes au sein des foyers inflammatoires. Cette importance physiologique est illustrée par la granulomatose septique chronique, pathologie caractérisée par une altération quantitative ou qualitative du complexe NADPH oxydase, entraînant une susceptibilité accrue aux infections sévères et mettant en évidence le rôle fondamental du système NOX2 dans l'immunité des phagocytes mononucléés (De Oliveira-Junior et al. 2011b ; Manoharan et al. 2024).

2.1. Peroxyde d'Hydrogène (H_2O_2)

La génération de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) dans les monocytes constitue un élément clé de l'explosion oxydative phagocytaire et provient principalement de l'activité du complexe multicomposant NADPH oxydase, qui catalyse la réduction d'un électron de l'oxygène moléculaire en superoxyde d'anion (El-Benna et al. 2005).

Stimulées par des agents microbiens ou des signaux pro-inflammatoires, les sous-unités de la NADPH oxydase s'assemblent aux membranes cellulaires, initiant la décharge respiratoire qui entraîne une génération rapide de ROS, incluant H_2O_2 (El-Benna et al. 2005).

Des études expérimentales indiquent que les monocytes circulants produisent et libèrent activement de l' H_2O_2 pendant l'infection, avec des niveaux de production corrélés à la fois à la charge pathogène et au statut d'activation cellulaire (Manea et al. 2015).

Revue de la littérature

De plus, le stress métabolique et les environnements pro-athérogènes régulent à l'augmentation l'expression de NOX4 dans les monocytes, améliorant ainsi la génération intracellulaire de H_2O_2 et favorisant des voies de signalisation sensibles aux redox telles que la S-glutathionylation de la protéine (El-Benna et al. 2005). Lors de la différenciation des monocytes en macrophages, la capacité de production et de sécrétion d' H_2O_2 augmente progressivement, reflétant la maturation fonctionnelle de la machinerie oxydative (Melo et al. 2003).

Collectivement, le H_2O_2 dérivé des monocytes agit non seulement comme effecteur microbicide mais aussi comme une molécule de signalisation diffusible qui régule l'inflammation, la chimiotaxie et l'activation cellulaire dans des contextes physiologiques et pathologiques (Ullevig et al. 2012).

3. Myéloperoxydase et acid Hypochloreux

La myéloperoxydase (MPO) est une hémoprotéine appartenant à la famille des peroxydases, exprimée majoritairement dans les neutrophiles et, à un degré moindre, dans les monocytes, où elle est stockée dans les granules azurophiles avant d'être libérée lors de l'activation cellulaire au cours des réponses inflammatoires (Aratani 2018a). Dans ce contexte, les monocytes activés génèrent un burst respiratoire dépendant du complexe NADPH oxydase, produisant du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), lequel constitue le principal substrat de la MPO. En présence d'ions chlorure (Cl^-), la MPO catalyse alors la formation d'acide hypochloreux (HOCl), une espèce oxydante hautement réactive possédant de puissantes propriétés microbicides (Lin et al. 2024). Bien que son expression soit plus faible que dans les neutrophiles, la MPO dérivée des monocytes contribue significativement à la production locale de HOCl, particulièrement dans les microenvironnements inflammatoires chroniques où les monocytes se différencient en macrophages et maintiennent des processus oxydatifs persistants (Aratani 2018a).

Sur le plan mécanistique, le système $MPO-H_2O_2-Cl^-$ génère le HOCl par un cycle d'oxydation à deux électrons impliquant les intermédiaires catalytiques du composé I, permettant ainsi une chloration et une oxydation rapides de diverses biomolécules telles que les lipides, les protéines et les acides nucléiques (Guilpain et al. 2008). En

Revue de la littérature

conséquence, la HOCl dérivée de la MPO ne se limite pas à l'élimination des agents pathogènes, mais participe également à la modulation de plusieurs voies de signalisation immunitaire, notamment la production de cytokines, l'activation de facteurs transcriptionnels sensibles au redox ainsi que la régulation de l'inflammasome au sein des lignées monocytes/macrophages (Lin et al. 2024). Toutefois, lorsque cette production devient excessive ou dérégulée, la HOCl peut provoquer des dommages oxydatifs aux biomolécules de l'hôte, amplifier le stress oxydatif et favoriser le développement de pathologies inflammatoires chroniques ainsi que la dysfonction endothéliale (Lin et al. 2024 ; Amunugama et al. 2021). De plus, l'activité de la MPO favorise la formation de dérivés lipidiques chlorés et d'intermédiaires hautement réactifs capables de propager les cascades inflammatoires et d'accentuer les lésions tissulaires associées aux états inflammatoires persistants (Amunugama et al. 2021).

L'activation de la MPO dans les monocytes repose sur une cascade coordonnée d'événements moléculaires initiés après reconnaissance des agents pathogènes ou des médiateurs inflammatoires par les récepteurs membranaires des phagocytes mononucléés (Van Der Veen et al. 2009 ; Aratani 2018b). Plus précisément, l'activation des récepteurs Toll-like (TLR), notamment TLR4 en réponse au lipopolysaccharide bactérien, entraîne le recrutement des adaptateurs intracellulaires MyD88 et TRIF, conduisant à l'activation des voies de signalisation NF- κ B et MAPK dans les monocytes (Ogura et al. 2001 ; Bulut et al. 2005). Cette activation transcriptionnelle stimule alors l'expression de nombreux gènes pro-inflammatoires ainsi que celle d'enzymes oxydatives impliquées dans les mécanismes antimicrobiens, incluant la MPO et plusieurs composants du complexe NADPH oxydase (Van Der Veen et al. 2009 ; Forman and Torres 2002). Parallèlement, la stimulation des récepteurs Fc γ , des récepteurs du complément et d'autres Pattern Recognition Receptors (PRR) active les kinases Src et Syk, induisant la phosphorylation de protéines adaptatrices intracellulaires et l'activation de la phospholipase C γ (PLC γ) (Sumandea et al. 2003 ; Diao et al. 2007). L'activation de PLC γ provoque ensuite l'hydrolyse du phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP2) en inositol-1,4,5-triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG), entraînant respectivement une augmentation du calcium intracellulaire et l'activation de la protéine kinase C (PKC) (Yamato et al. 1989 ; Hamblet 1993). La PKC joue alors un

Revue de la littérature

rôle central dans l'assemblage du complexe NADPH oxydase en phosphorylant les sous-unités cytosoliques p47phox et p67phox, favorisant leur translocation vers la membrane phagosomale (Hamblet 1993 ; Vignais 2002b). L'assemblage fonctionnel du complexe NOX2 permet ensuite le transfert d'électrons du NADPH vers l'oxygène moléculaire, générant l'anion superoxyde (O_2^-), rapidement converti en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Ullevig et al. 2012 ; Vignais 2002b). Ce H_2O_2 est alors exploité par la MPO libérée dans le phagolysosome afin de catalyser l'oxydation des ions chlorure et la formation d'acide hypochloreux (HOCl), renforçant ainsi l'activité microbicide des monocytes activés (Van Der Veen et al. 2009 ; Aratani 2018b). En parallèle, les voies MAPK, incluant ERK1/2, p38 MAPK et JNK, participent également à la régulation transcriptionnelle et fonctionnelle de la MPO dans les monocytes activés (Gasteier et al. 2003 ; Fineschi et al. 2017). Enfin, une activation prolongée de NF- κ B associée à une production excessive de ROS peut amplifier la synthèse et la libération de MPO, contribuant ainsi au maintien d'un environnement pro-inflammatoire impliqué dans les maladies auto-immunes et les lésions tissulaires oxydatives (Aratani 2018b ; Van Der Veen et al. 2009).

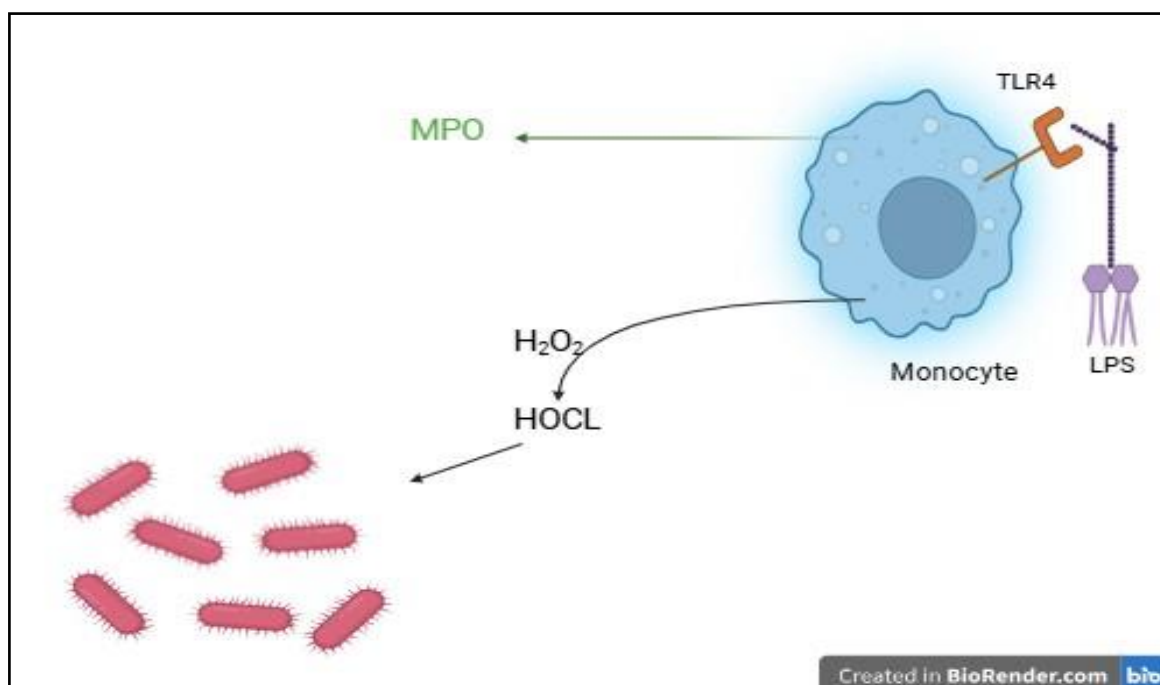


Figure1.2 Activation de monocyte via le système MPO_H₂O₂.

Revue de la littérature

4. Production des ROS

Les monocytes produisent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) *via* l'activation de la NADPH oxydase, qui réduit l'oxygène moléculaire en anion superoxyde (O_2^-). Celui-ci se dismute ensuite en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), un intermédiaire clé des réponses oxydatives innées (Begum et al. 2022). Le H_2O_2 généré au cours du burst oxydatif sert de substrat à la MPO, une hémopéroxydase principalement exprimée par les neutrophiles, mais également présente dans les monocytes et certains macrophages tissulaires. Libérée dans le phagolysosome ou dans le milieu extracellulaire lors de l'activation leucocytaire, la MPO catalyse l'oxydation des ions chlorure (Cl^-) par le H_2O_2 pour former d' $HOCl$, l'un des oxydants physiologiques les plus puissants et un effecteur majeur de la défense antimicrobienne (Lin et al. 2024).

Ainsi, le système $MPO-H_2O_2-Cl^-$ établit un lien direct entre production de ROS et stress halogénatif : le $HOCl$ réagit avec les protéines, lipides et acides nucléiques dans les microenvironnements inflammatoires, entraînant chlorination et oxydation des biomolécules Curieses (Andrés et al. 2022). Dans les monocytes, les macrophages et d'autres leucocytes infiltrant les tissus, les oxydants dérivés de la MPO participent à l'élimination des pathogènes, mais provoquent aussi des modifications oxydatives des constituants de l'hôte, modulant la signalisation inflammatoire et pouvant favoriser la lésion tissulaire et la chronicisation de l'inflammation (Davies et Hawkins 2020).

5. Globules rouges les érythrocytes, sont classiquement définis comme des cellules énucléées hautement spécialisées chez les mammifères dont la fonction principale est le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone *via* l'hémoglobine, et qui constituent la composante cellulaire la plus abondante du sang humain (Dobkin et Mangalmurti 2022). Traditionnellement considérés comme immunologiquement inertes, les globules rouges sont aujourd'hui de plus en plus reconnus comme des acteurs actifs dans la défense de l'hôte, contribuant à la surveillance immunitaire et à l'immunomodulation malgré l'absence de noyau et de mécanisme de signalisation conventionnel (Dobkin et Mangalmurti 2022). Les preuves émergentes indiquent que les érythrocytes expriment des récepteurs immunitaires fonctionnels, y compris le récepteur Toll-like 9 (TLR9), leur permettant de se lier aux acides nucléiques dérivés de pathogènes ou de cellules endommagées et ainsi d'influencer l'activation immunitaire innée (Dobkin et

Revue de la littérature

Mangalmurti 2022). les globules rouges jouent un rôle important dans l'élimination des complexes immunitaires grâce à la liaison des agents pathogènes et des complexes immunitaires circulants médiée par le récepteur du complément 1 (CR1), facilitant leur élimination par les macrophages de la rate et du foie(Pascual et Schifferli 2009a). Les érythrocytes présentent des fonctions immunomodulatrices par des interactions avec les leucocytes et les cellules endothéliales, ainsi que par la libération de molécules bioactives et de vésicules extracellulaires qui régulent à la fois les réponses immunitaires innées et adaptatives(Pascual et Schifferli 2009b). De plus, des peptides dérivés de l'hémoglobine et des molécules associées aux érythrocytes ont démontré des propriétés antimicrobiennes, soutenant une contribution directe des globules rouges à l'immunité innée(Morera et MacKenzie 2011).

5.1. Role des globules rouges

Des preuves récentes ont considérablement révisé la vision traditionnelle des érythrocytes comme transporteurs passifs d'oxygène, en soulignant leur implication active dans la régulation immunitaire et les mécanismes de défense de l'hôte(Anderson et al. 2018b).

Grâce à l'adhésion immunitaire médiée par les récepteurs du complément, les érythrocytes favorisent l'élimination des complexes immunitaires et renforcent leur phagocytose par les cellules immunitaires professionnelles(Pascual et Schifferli 2009a). De plus, les globules rouges expriment des récepteurs fonctionnels, notamment le récepteur antigénique de Duffy pour les chimiokines (DARC) et le récepteur Tolllike 9 (TLR9), leur permettant de détecter des motifs moléculaires associés au danger et de participer aux voies de signalisation immunitaire (Dobkin et Mangalmurti 2022).

Les érythrocytes modulent également les réponses immunitaires par des interactions avec les leucocytes et en influençant le stress oxydatif et l'équilibre des cytokines dans la circulation (Pascual et Schifferli 2009b).

Notamment, leur forte abondance et leur distribution systémique positionnent les globules rouges comme des modulateurs critiques capables d'intégrer et de diffuser les signaux immunitaires à travers les tissus (Dobkin et Mangalmurti 2022).

Revue de la littérature

les érythrocytes comme des contributeurs dynamiques à l'immunité innée et adaptative, avec des implications émergentes pour les maladies infectieuses, inflammatoires et auto-immunes (Ren et al. 2023b).

5.2. Origine et développement des globules rouges

- **L'érythropoïèse**

Les globules rouges sont générés par le processus très régulé de l'érythropoïèse, qui débute tôt lors de l'embryogenèse et se poursuit tout au long de la vie afin de maintenir une désoxygénescence efficace (Nandakumar et al. 2016).

Chez l'adulte, la production de globules rouges se produit dans la moelle osseuse à partir de cellules souches hématopoïétiques multipotentes *via* une cascade de différenciation hiérarchique impliquant des progéniteurs érythroïdes engagés tels que l'unité formatrice d'érythroïde (BFU-E) et l'unité formatrice de colonies-érythroïde (CFU-E) (Cha 2024).

Ce processus de différenciation implique une maturation cellulaire progressive marquée par l'accumulation d'hémoglobine, la réduction de la taille cellulaire et l'énucléation finale pour générer des érythrocytes pleinement fonctionnels spécialisés dans l'échange gazeux (Dzierzak et Philipsen 2013).

L'érythropoïèse est strictement contrôlée par les cytokines et les facteurs de croissance, en particulier l'érythropoïétine, ainsi que par les mécanismes régulateurs transcriptionnels et épigénétiques qui orchestrent l'expression génique pendant l'engagement de la lignée érythroïde (Cha 2024). L'érythropoïèse représente un programme de développement dynamique et multi-sites passant des niches embryonnaires à celles de l'hématopoïèse adulte, garantissant la production continue de globules rouges nucléés hautement spécialisés, essentiels à l'homéostasie systémique de l'oxygène (Dzierzak et Philipsen 2013).

La régulation de l'érythropoïèse repose sur une interaction étroite entre des signaux systémiques notamment l'érythropoïétine, dont la production est induite par l'hypoxie et des facteurs locaux propres au microenvironnement médullaire (Bhoopalan et al. 2020). À l'échelle moléculaire, des facteurs de transcription, des modifications épigénétiques ainsi que des ARN non codants orchestrent les programmes d'expression

Revue de la littérature

génique impliqués dans l'engagement et la maturation de la lignée érythroïde (Hattangadi et al. 2011). Par ailleurs, le métabolisme du fer et les voies de signalisation médiées par les cytokines jouent un rôle déterminant dans le maintien de l'homéostasie érythroïde et dans l'adaptation de la production des globules rouges aux différentes conditions physiologiques et pathologiques (Tang et Wang 2023).

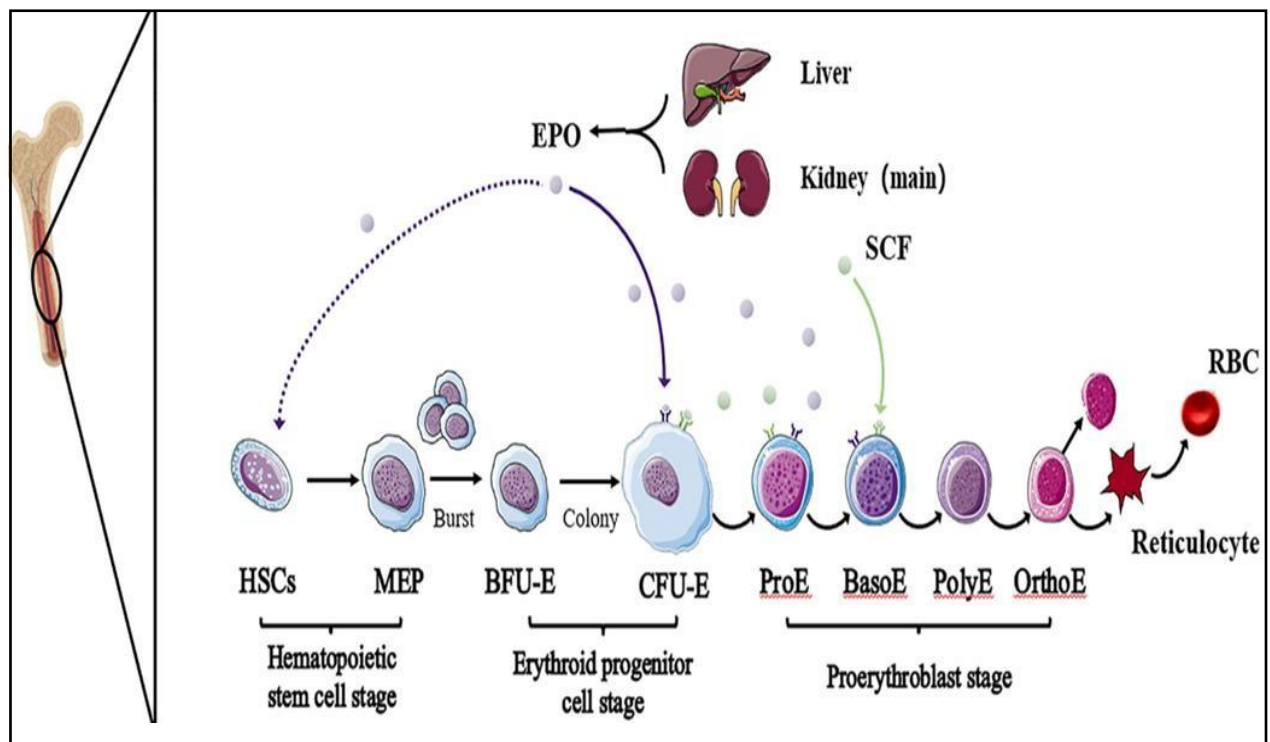


Figure1.2. représentation d' érythropoïèse des globules rouges (Zhu et al. 2023).

5.3. Les constituants des globules rouges

• Le cytosole

Le cytosol des érythrocytes se caractérise par une concentration élevée en hémoglobine, déterminant majeur de leurs propriétés rhéologiques et de leur efficacité dans le transport gazeux (Xu et al. 2022). Cette fonction est soutenue par l'intégrité du complexe membrane-cytosquelette, dont l'organisation garantit la plasticité morphologique nécessaire au passage dans la microcirculation et à la résilience face aux contraintes de cisaillement systémiques (Himbert et Rheinstädter 2022).

• **la membrane** l'érythrocyte se distingue par une membrane composite où les interactions entre lipides et protéines (intégrales et périphériques) régissent la stabilité

Revue de la littérature

structurale. Toute modification de cette composition peut induire une microvésiculation prématurée (Himbert et Rheinstädter 2022). L'intégration de ces composants au sein d'un système hautement spécialisé assure une double fonction: maximiser la capacité de transfert d'oxygène tout en maintenant une déformabilité vitale pour la navigation systémique (Almizraq et al. 2013; Xu et al. 2022).

• les protéines transmembranaires

Les érythrocytes se caractérisent par une forte densité de protéines transmembranaires, parmi lesquelles la bande 3 (échangeur d'anions 1) et les glycophorines sont particulièrement abondantes. Ces protéines remplissent des fonctions essentielles, notamment dans le transport ionique et le maintien de la stabilité structurale de la membrane (Mohandas et Gallagher 2008).

Par ailleurs, plus de 50 protéines transmembranaires distinctes ont été recensées au sein de la membrane des globules rouges. Un grand nombre d'entre elles sont porteuses d'antigènes de groupes sanguins et illustrent une diversité fonctionnelle remarquable (Mohandas et Gallagher 2008). l'organisation structurale de ces protéines ainsi que leurs interactions étroites avec le cytosquelette membranaire sont indispensables au maintien de la morphologie, de la déformabilité et des fonctions physiologiques des érythrocytes (Bruce et Gyorffy 2019a).

• Hémoglobine

Hémoglobine (Hb) est une métalloprotéine tétramérique abondamment présente dans les érythrocytes, où elle assure principalement le transport d'oxygène (O_2) et l'échange du dioxyde de carbone (CO_2) chez les vertébrés (Ahmed et al. 2020). Chaque molécule d'Hb est composée de deux chaînes α et de deux chaînes β -globines, chacune associée à un groupement hème permettant une liaison réversible à l'oxygène et conférant ainsi des propriétés de coopérativité dans la fixation et la libération de l' O_2 en fonction des conditions physiologiques (Ahmed et al. 2020). Au sein des globules rouges, la concentration intracellulaire élevée d'Hb optimise la capacité de transport de l'oxygène tout en contribuant au maintien de la viscosité sanguine et de l'équilibre osmotique (Bruce et Gyorffy 2019b). Sur le plan structural, les érythrocytes matures sont anucléés et présentent une morphologie biconcave, favorisant la diffusion des gaz et permettant

Revue de la littérature

un empaquetage optimal de l'hémoglobine (Barminko et al. 2016). Au-delà de sa fonction respiratoire, l'Hb participe également à la régulation de l'homéostasie redox et au métabolisme de l'oxyde nitrique (NO), modulant ainsi le tonus vasculaire et certaines voies de signalisation systémique (Kuhn et al. 2017). Les altérations oxydatives de l'Hb dans les globules rouges peuvent compromettre le transport de l'oxygène et contribuer à des conditions pathologiques telles que l'hypoxie et le dysfonctionnement vasculaire (Gwozdinski et al. 2026). Par ailleurs, des données récentes indiquent que les érythrocytes riches en Hb jouent un rôle dans la modulation immunitaire, notamment par la capture de molécules circulantes et leurs interactions avec des agents pathogènes, suggérant une implication dans la défense de l'hôte au-delà du simple transport des gaz (Anderson et al. 2018b). Dans leur ensemble, ces observations soulignent que l'hémoglobine intra-érythrocytaire constitue un acteur central non seulement de la physiologie respiratoire, mais également du maintien de l'homéostasie vasculaire et immunitaire (El Bishlawy 1999).

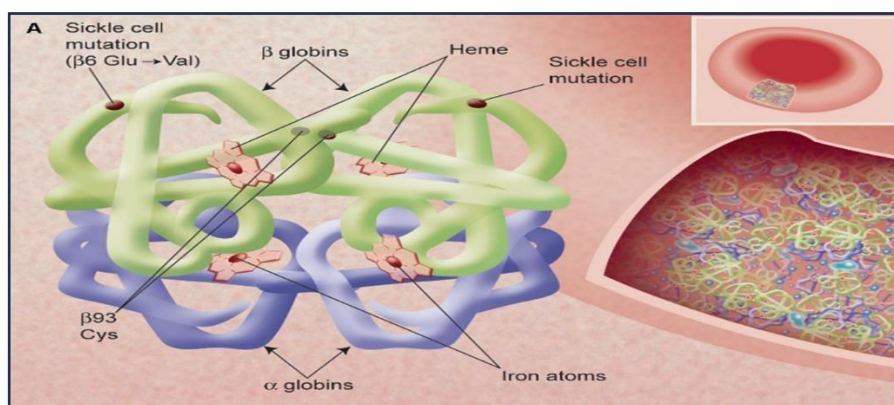


Figure 1.3. la structure du Hémoglobine (Schechter 2008).

6. Interaction entre monocyte et GR

Les monocytes sont des effecteurs centraux de l'immunité innée, jouant un rôle crucial dans la détection des agents pathogènes, la phagocytose et la coordination des réponses inflammatoires à travers diverses affections physiologiques et pathologiques (Ma et al. 2019). Au-delà de leur rôle classique dans le transport de l'oxygène, les érythrocytes sont de plus en plus reconnus comme des acteurs actifs de la régulation immunitaire, y compris les interactions avec les agents pathogènes et les complexes immunitaires circulants (Zhang et al. 2022). Les premières preuves expérimentales ont montré que les monocytes peuvent se lier directement aux érythrocytes immunoglobuliniques et

Revue de la littérature

opsonisés par le complément, révélant une interface fonctionnelle entre les cellules immunitaires innées et les globules rouges circulants (Douglas et Huber 1972). Cette interaction devient particulièrement évidente dans des contextes pathologiques tels que l'anémie hémolytique auto-immune, où les monocytes présentent une reconnaissance accrue et une phagocytose des érythrocytes recouverts d'anticorps (Kay et Douglas 1977). Sur le plan mécanistique, les interactions érythrocytes–monocytes peuvent moduler l'activation immunitaire *via* des voies médiées par les récepteurs du complément, influençant la production de cytokines et les réponses inflammatoires selon le microenvironnement (Odera et al. 2011). De plus, des sous-ensembles spécifiques de monocytes sont impliqués dans l'érythrophagocytose et le recyclage du fer, mettant en lumière un processus physiologique essentiel à la fois à l'homéostasie immunitaire et au métabolisme systémique du fer (Haschka et al. 2019). Les interactions fonctionnelles entre monocytes et érythrocytes constituent un élément clé dans la modulation du burst respiratoire, processus immunitaire marqué par une génération rapide d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) après activation des phagocytes. Ce phénomène repose essentiellement sur l'activation du complexe NADPH oxydase (NOX2), qui catalyse la formation de l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) à partir de l'oxygène moléculaire, conduisant ensuite à la production de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et d'autres dérivés oxydants impliqués dans les mécanismes antimicrobiens et inflammatoires (Iles et Forman 2002; Forman et Torres 2002).

Les globules rouges contribuent à l'équilibre redox circulant grâce à leurs puissants systèmes antioxydants comprenant l'hémoglobine, le glutathion réduit ainsi que des enzymes protectrices telles que la catalase et la superoxyde dismutase. Toutefois, en conditions de stress oxydatif ou d'altérations structurales membranaires, les érythrocytes peuvent relarguer de l'hème libre, des microparticules et divers signaux de danger capables d'activer les monocytes et d'amplifier leur activité oxydative (Schwacha et Loegering 1992; Schwarzer et al. 2008).

Lors des réponses inflammatoires, les modifications oxydatives de la membrane érythrocytaire favorisent également les interactions directes entre érythrocytes et monocytes *via* des molécules d'adhésion et des récepteurs impliqués dans la reconnaissance du danger cellulaire. Cette communication cellulaire entraîne une

Revue de la littérature

augmentation de la production intracellulaire de ROS et de la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires, participant à la destruction des agents pathogènes mais pouvant aussi favoriser des dommages tissulaires et l'installation d'un état pro-oxydant lorsque le burst respiratoire devient persistant ou incontrôlé (Nandoskar et al. 1986; Iles et Forman 2002).

7.Carence d'hémoglobine

La diminution du contenu en hémoglobine au sein des érythrocytes constitue une manifestation physiopathologique, se traduisant par une altération de la capacité de transport de l'oxygène et l'installation d'un état d'hypoxie systémique (Baldwin et al. 2026).

Sur le plan cellulaire, la réduction de la concentration intracellulaire en Hb se manifeste typiquement par une hypochromie, reflet morphologique d'une hémoglobinisation inefficace au cours du processus d'érythropoïèse (Baldwin et al. 2026).

Dans le contexte des déficits en fer, l'insuffisance de disponibilité de ce métal essentiel compromet la synthèse de l'hème, conduisant à la production d'érythrocytes microcytaires pauvres en Hb et présentant une capacité réduite de transport en oxygène (Baldwin et al. 2026). Par ailleurs, au-delà des causes nutritionnelles, les états inflammatoires associés aux pathologies immuno-médiées peuvent inhiber l'érythropoïèse via des mécanismes impliquant la dérégulation du métabolisme du fer et une diminution de la réponse à l'érythropoïétine sous l'influence de cytokines proinflammatoires (Canny et al. 2023). Ainsi, les érythrocytes appauvris en Hb représentent un biomarqueur fonctionnel pertinent des troubles de l'érythropoïèse, intégrant des altérations métaboliques, immunologiques et hématopoïétiques complexes (Torino et al. 2015).

Revue de la littérature

Problématique et test d'hypothèse

Outre leur fonction classique de transport des gaz respiratoires, les érythrocytes sont désormais considérés comme des cellules immunomodulatrices à part entière, capables d'interagir avec différentes populations cellulaires du système immunitaire et de participer à la régulation des réponses inflammatoires. De nombreuses études ont mis en évidence leur implication dans le maintien de l'homéostasie immunitaire ainsi que dans la modulation de l'activation des cellules phagocytaires. Cependant, l'influence de la concentration en hémoglobine au sein des érythrocytes sur leur capacité à réguler les fonctions effectrices des monocytes demeure insuffisamment explorée. En particulier, les mécanismes par lesquels des variations quantitatives de l'hémoglobine érythrocytaire peuvent moduler le burst respiratoire, la production d'acide hypochloreux (HOCl) et l'activité de la myéloperoxydase (MPO) chez les monocytes restent encore mal compris. Une meilleure compréhension de ces interactions pourrait permettre d'élucider le rôle des érythrocytes dans la régulation des réponses immunitaires innées et de préciser l'impact des altérations de la capacité de transport de l'oxygène sur les fonctions microbicides et inflammatoires des monocytes.

Objectif: Définir le niveau de burst respiratoire ainsi que l'expression de HOCl et de la MPO lors de l'interaction entre des monocytes autologues et des globules rouges déficient en hémoglobine.

But: Caractériser dans quelle mesure une carence en hémoglobine peut modifier le burst respiratoire au niveau des monocytes.

Matériel et Méthodes

Confidentiel

Résultats et Interprétation

Confidentiel

Discussion

Confidential

Conclusions et Perspectives

Confidentiel

Références Bibliographiques

Bibliographie

1. Ahmed, Mostafa H., Mohini S. Ghatge, et Martin K. Safo. 2020. « Hemoglobin: Structure, Function and Allostery ». In *Vertebrate and Invertebrate Respiratory Proteins, Lipoproteins and Other Body Fluid Proteins*, édité par Ulrich Hoeger et J. Robin Harris, vol. 94. Subcellular Biochemistry. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_14.
2. Alam, Maroof, Hasan Rajabi, Rehan Ahmad, Caining Jin, et Donald Kufe. 2014. « Targeting the MUC1-C Oncoprotein Inhibits Self-Renewal Capacity of Breast Cancer Cells ». *Oncotarget* 5 (9): 2622-34. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1848>.
3. Almizraq, Ruqayyah, Jayme D. R. Tchir, Jelena L. Holovati, et Jason P. Acker. 2013. « Storage of Red Blood Cells Affects Membrane Composition, Microvesiculation, and in Vitro Quality ». *Transfusion* 53 (10): 2258-67. <https://doi.org/10.1111/trf.12080>.
4. Anderson, H. Luke, Igor E. Brodsky, et Nilam S. Mangalmurti. 2018a. « 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>.
5. Anderson, H. Luke, Igor E. Brodsky, et Nilam S. Mangalmurti. 2018b. « 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>.
6. Andrés, Celia María Curieses, José Manuel Pérez De La Lastra, Celia Andrés Juan, Francisco J. Plou, et Eduardo Pérez-Lebeña. 2022. « Hypochlorous Acid Chemistry in Mammalian Cells—Influence on Infection and Role in Various Pathologies ». *International Journal of Molecular Sciences* 23 (18): 10735. <https://doi.org/10.3390/ijms231810735>.

7. Barminko, Jeffrey, Brad Reinholt, et Margaret H. Baron. 2016. « Development and Differentiation of the Erythroid Lineage in Mammals ». *Developmental & Comparative Immunology* 58 (mai): 18-29.
<https://doi.org/10.1016/j.dci.2015.12.012>.
8. Begum, Rizwana, Shilpa Thota, Abubakar Abdulkadir, Gagandeep Kaur, Prathyusha Bagam, et Sanjay Batra. 2022. « NADPH Oxidase Family Proteins: Signaling Dynamics to Disease Management ». *Cellular & Molecular Immunology* 19 (6): 660-86. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00858-1>.
9. Belhassena, Imène, Wafa Nouari, Aida Messaoud, et al. 2020. « Aspirin Enhances Regulatory Functional Activities of Monocytes and Downregulates CD16 and CD40 Expression in Myocardial Infarction Autoinflammatory Disease ». *International Immunopharmacology* 83 (juin): 106349.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106349>.
10. Bhoopalan, Senthil Velan, Lily Jun-shen Huang, et Mitchell J. Weiss. 2020. « Erythropoietin Regulation of Red Blood Cell Production: From Bench to Bedside and Back ». *F1000Research* 9 (septembre): 1153.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.26648.1>.
11. Bruce, Lesley J., et Gyongyver Gyorffy. 2019a. « Red Cell Membrane Proteins ». *HemaSphere* 3 (S2): 154-56.
<https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000189>.
12. Bruce, Lesley J., et Gyongyver Gyorffy. 2019b. « Red Cell Membrane Proteins ». *HemaSphere* 3 (S2): 154-56.
<https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000189>.
13. Cha, Hye Ji. 2024. « Erythropoiesis: Insights from a Genomic Perspective ». *Experimental & Molecular Medicine* 56 (10): 2099-104.
<https://doi.org/10.1038/s12276-024-01311-1>.
14. Chan, Pamela Y., Eugenio A. Carrera Silva, Dimitri De Kouchkovsky, et al. 2016. « The TAM Family Receptor Tyrosine Kinase TYRO3 Is a Negative

- Regulator of Type 2 Immunity ». *Science* 352 (6281): 99-103.
<https://doi.org/10.1126/science.aaf1358>.
15. Chen, Qijie, Junko Kon, Hidekazu Ooe, Kazunori Sasaki, et Toshihiro Mitaka. 2007. « Selective Proliferation of Rat Hepatocyte Progenitor Cells in Serum-Free Culture ». *Nature Protocols* 2 (5): 1197-205.
<https://doi.org/10.1038/nprot.2007.118>.
 16. Dahou, Sara, Mohammed Chems-Eddine Smahi, Wafa Nouari, et al. 2021. « LThreoascorbic Acid Treatment Promotes S. Aureus-Infected Primary Human Endothelial Cells Survival and Function, as Well as Intracellular Bacterial Killing, and Immunomodulates the Release of IL-1 β and Soluble ICAM-1 ». *International Immunopharmacology* 95 (juin): 107476.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107476>.
 17. Davies, Michael J., et Clare L. Hawkins. 2020. « The Role of Myeloperoxidase in Biomolecule Modification, Chronic Inflammation, and Disease ». *Antioxidants & Redox Signaling* 32 (13): 957-81.
<https://doi.org/10.1089/ars.2020.8030>.
 18. De Kleer, IsmÃ©, Fabienne Willems, Bart Lambrecht, et Stanislas Goriely. 2014. « Ontogeny of Myeloid Cells ». *Frontiers in Immunology* 5 (septembre).
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00423>.
 19. Dobbs, Katherine R., Juliet N. Crabtree, et Arlene E. Dent. 2020. « Innate Immunity to Malaria—The Role of Monocytes ». *Immunological Reviews* 293 (1): 8-24. <https://doi.org/10.1111/imr.12830>.
 20. 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>.
 21. Dou, Huanyu, Christopher J. Destache, Justin R. Morehead, et al. 2006. « Development of a Macrophage-Based Nanoparticle Platform for Antiretroviral

- Drug Delivery ». *Blood* 108 (8): 2827-35. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-012534>.
22. Dzierzak, E., et S. Philipsen. 2013. « Erythropoiesis: Development and Differentiation ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 3 (4): a011601-a011601. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011601>.
23. Eckert, Danny J., Peter G. Catcheside, Daniel L. Stadler, Rachel McDonald, Michael C. Hlavac, et R. Doug McEvoy. 2006. « Acute Sustained Hypoxia Suppresses the Cough Reflex in Healthy Subjects ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 173 (5): 506-11. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1455OC>.
24. El Bishlawy, I. M. 1999. « Red Blood Cells, Hemoglobin and the Immune System ». *Medical Hypotheses* 53 (4): 345-46. <https://doi.org/10.1054/mehy.1997.0778>.
25. El-Benna, Jamel, Pham My-Chan Dang, Marie-Anne Gougerot-Pocidalo, et Carole Elbim. 2005. « Phagocyte NADPH Oxidase: A Multicomponent Enzyme Essential for Host Defenses ». *Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis* 53 (3): 199-206.
26. Fineschi, Vittorio, Rocco Valerio Viola, Raffaele La Russa, Alessandro Santurro, et Paola Frati. 2017. « A Controversial Medicolegal Issue: Timing the Onset of Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury ». *Mediators of Inflammation* 2017: 1-11. <https://doi.org/10.1155/2017/6024959>.
27. Forman, Henry Jay, et Martine Torres. 2002. « Reactive Oxygen Species and Cell Signaling: Respiratory Burst in Macrophage Signaling ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166 (Supplement_1): S4-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.2206007>.
28. Fox, Caroline S., Michael J. Pencina, Peter W. F. Wilson, Nina P. Paynter, Ramachandran S. Vasan, et Ralph B. D'Agostino. 2008. « Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Among Individuals With and Without Diabetes

- Stratified by Obesity Status in the Framingham Heart Study ». *Diabetes Care* 31 (8): 1582-84. <https://doi.org/10.2337/dc08-0025>.
29. Ginhoux, Florent, Alexander Mildner, Emmanuel L. Gautier, et al. 2021. « Editorial: Monocyte Heterogeneity and Function ». *Frontiers in Immunology* 11 (janvier): 626725. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626725>.
 30. Glass, Christopher K., et Gioacchino Natoli. 2016. « Molecular Control of Activation and Priming in Macrophages ». *Nature Immunology* 17 (1): 26-33. <https://doi.org/10.1038/ni.3306>.
 31. Gwozdzinski, Krzysztof, Anna Pieniazek, et Lukasz Gwozdzinski. 2026. « Red Blood Cells in Normal and Pathological States: Redox Reactions of Hemoglobin ». *Molecules* 31 (3): 444. <https://doi.org/10.3390/molecules31030444>.
 32. Hagstrom, J. N., L. B. Couto, C. Scallan, et al. 2000. « Improved MuscleDerived Expression of Human Coagulation Factor IX from a Skeletal Actin/CMV Hybrid Enhancer/Promoter ». *Blood* 95 (8): 2536-42.
 33. Hattangadi, Shilpa M., Piu Wong, Lingbo Zhang, Johan Flygare, et Harvey F. Lodish. 2011. « From Stem Cell to Red Cell: Regulation of Erythropoiesis at Multiple Levels by Multiple Proteins, RNAs, and Chromatin Modifications ». *Blood* 118 (24): 6258-68. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-356006>.
 34. Hayashi, Fumitaka, Kelly D. Smith, Adrian Ozinsky, et al. 2001. « The Innate Immune Response to Bacterial Flagellin Is Mediated by Toll-like Receptor 5 ». *Nature* 410 (6832): 1099-103. <https://doi.org/10.1038/35074106>.
 35. Himbert, Sebastian, et Maikel C. Rheinstädter. 2022. « Structural and mechanical properties of the red blood cell's cytoplasmic membrane seen through the lens of biophysics ». *Frontiers in Physiology* 13 (septembre): 953257. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.953257>.
 36. Huynh, Truc Thanh Ngoc, Karine Padois, Fabio Sonvico, et al. 2010. « Characterization of a Polyurethane-Based Controlled Release System for Local

- Delivery of Chlorhexidine Diacetate ». *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 74 (2): 255-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.11.002>.
37. Iles, Karen E., et Henry Jay Forman. 2002. « Macrophage Signaling and Respiratory Burst ». *Immunologic Research* 26 (1-3): 095-106. <https://doi.org/10.1385/IR:26:1-3:095>.
 38. Islam, M. S., A. Negi, et S. A. Vernon. 2005. « Improved Visual Acuity and Macular Thickness 1 Week after Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Oedema ». *Eye* 19 (12): 1325-27. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701766>.
 39. Jakubzick, Claudia V., Gwendalyn J. Randolph, et Peter M. Henson. 2017. « Monocyte Differentiation and Antigen-Presenting Functions ». *Nature Reviews Immunology* 17 (6): 349-62. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.28>.
 40. 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>.
 41. Kusunoki, Takeshi, Shozo Nishida, Saori Kimoto-Kinoshita, Kiyotaka Murata, Takao Satou, et Takanori Tomura. 2002. « Type IV Collagen, Type IV Collagenase Activity and Ability of Cell Proliferation in Human Thyroid Tumours ». *Asian Journal of Surgery* 25 (4): 304-8. [https://doi.org/10.1016/S1015-9584\(09\)60196-2](https://doi.org/10.1016/S1015-9584(09)60196-2).
 42. Lin, Wei, Huili Chen, Xijing Chen, et Chaorui Guo. 2024. « The Roles of Neutrophil-Derived Myeloperoxidase (MPO) in Diseases: The New Progress ». *Antioxidants* 13 (1): 132. <https://doi.org/10.3390/antiox13010132>.
 43. Ma, Wen-Tao, Fei Gao, Kui Gu, et De-Kun Chen. 2019. « The Role of Monocytes and Macrophages in Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review ». *Frontiers in Immunology* 10 (mai): 1140. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01140>.

44. Mahmood, Feroze, et Madhav Swaminathan. 2010. « Stuck With a Decision: What Is the “True” Aortic Valve Area—Anatomic, Geometric, or Effective Orifice Area? » *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 24 (4): 714-15. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.05.002>.
45. Manea, Adrian, Simona-Adriana Manea, Ana Maria Gan, et al. 2015. « Human Monocytes and Macrophages Express NADPH Oxidase 5; a Potential Source of Reactive Oxygen Species in Atherosclerosis ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 461 (1): 172-79. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.04.021>.
46. Melo, Rossana C. N., Daniela L. Fabrino, Heloisa D'Ávila, Henrique C. Teixeira, et Ana Paula Ferreira. 2003. « Production of Hydrogen Peroxide by Peripheral Blood Monocytes and Specific Macrophages during Experimental Infection with *Trypanosoma Cruzi* in Vivo ». *Cell Biology International* 27 (10): 853-61. [https://doi.org/10.1016/S1065-6995\(03\)00173-2](https://doi.org/10.1016/S1065-6995(03)00173-2).
47. Midturi, John K., Aarthi Narasimhan, Teresa Barnett, et al. 2015. « A Successful Multifaceted Strategy to Improve Hand Hygiene Compliance Rates ». *American Journal of Infection Control* 43 (5): 533-36. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.01.024>.
48. Mohandas, Narla, et Patrick G. Gallagher. 2008. « Red Cell Membrane: Past, Present, and Future ». *Blood* 112 (10): 3939-48. <https://doi.org/10.1182/blood2008-07-161166>.
49. Morera, Davinia, et Simon A. MacKenzie. 2011. « Is There a Direct Role for Erythrocytes in the Immune Response? » *Veterinary Research* 42 (1): 89. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-89>.
50. M'raouni, Bouchra, Ikram Souli, Nadia Lakhouaja, et al. 2025. « Monocytes and cancer: fundamental insights and therapeutic perspectives ». *Annales de Biologie Clinique* 83 (4): 357-71. <https://doi.org/10.1684/abc.2025.1984>.

51. Nandakumar, Satish K., Jacob C. Ulirsch, et Vijay G. Sankaran. 2016. « Advances in Understanding Erythropoiesis: Evolving Perspectives ». *British Journal of Haematology* 173 (2): 206-18. <https://doi.org/10.1111/bjh.13938>.
52. Nandoskar, M., A. Ferrante, E. J. Bates, N. Hurst, et J. C. Paton. 1986. « Inhibition of Human Monocyte Respiratory Burst, Degranulation, Phospholipid Methylation and Bactericidal Activity by Pneumolysin ». *Immunology* 59 (4): 515-20.
53. Pascual, M., et J. A. Schifferli. 2009a. « Another Function of Erythrocytes: Transport of Circulating Immune Complexes ». *Infusionstherapie Und Transfusionsmedizin / Infusion Therapy and Transfusion Medicine*, mai 27, 310-15. <https://doi.org/10.1159/000223148>.
54. Pascual, M., et J. A. Schifferli. 2009b. « Another Function of Erythrocytes: Transport of Circulating Immune Complexes ». *Infusionstherapie Und Transfusionsmedizin / Infusion Therapy and Transfusion Medicine*, mai 27, 310-15. <https://doi.org/10.1159/000223148>.
55. Pimenov, Lisabeth, Azuah Lucrecia Gonzalez, Amanda C. Doran, et Sylvia Knapp. 2024. « Correction: Same Name, Different Game?—How Ontogeny Shapes Classical Monocyte Phenotypes ». *Genes & Immunity* 25 (3): 264-264. <https://doi.org/10.1038/s41435-024-00269-4>.
56. Ren, Yijun, Chengkai Yan, et Huan Yang. 2023a. « 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>.
57. Ren, Yijun, Chengkai Yan, et Huan Yang. 2023b. « 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>.

58. Schechter, Alan N. 2008. « Hemoglobin Research and the Origins of Molecular Medicine ». *Blood* 112 (10): 3927-38. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04078188>.
59. Schwacha, Martin G., et Daniel J. Loegering. 1992. « Respiratory Burst Capacity of Activated Macrophages Is Resistant to Depression by Erythrocyte Phagocytosis ». *Inflammation* 16 (4): 285-94. <https://doi.org/10.1007/BF00917621>.
60. Schwarzer, E., O. A. Skorokhod, V. Barrera, et P. Arese. 2008. « Hemozoin and the Human Monocyte--a Brief Review of Their Interactions ». *Parassitologia* 50 (1-2): 143-45.
61. 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>.
62. Teh, Ye Chean, Jeak Ling Ding, Lai Guan Ng, et Shu Zhen Chong. 2019. « Capturing the Fantastic Voyage of Monocytes Through Time and Space ». *Frontiers in Immunology* 10 (avril): 834. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00834>.
63. « Thèse Doctorat LMD DAHMANI Zoheir ». s. d.
64. « These M. NOUAR ». s. d.
65. Ullevig, Sarah, Qingwei Zhao, Chi Fung Lee, Hong Seok Kim, Debora Zamora, et Reto Asmis. 2012. « NADPH Oxidase 4 Mediates Monocyte Priming and Accelerated Chemotaxis Induced by Metabolic Stress ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 32 (2): 415-26. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.238899>.
66. Wolf, Anja A., Alberto Yáñez, Pijus K. Barman, et Helen S. Goodridge. 2019. « The Ontogeny of Monocyte Subsets ». *Frontiers in Immunology* 10 (juillet): 1642. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01642>.

67. Xiong, Huizhong, et Eric G. Pamer. 2015. « Monocytes and Infection: Modulator, Messenger and Effector ». *Immunobiology* 220 (2): 210-14. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.08.007>.
68. Xu, Ping, Changan Chen, Yujin Zhang, et al. 2022. « Erythrocyte Transglutaminase-2 Combats Hypoxia and Chronic Kidney Disease by Promoting Oxygen Delivery and Carnitine Homeostasis ». *Cell Metabolism* 34 (2): 299-316.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.019>.
69. Yáñez, Alberto, Simon G. Coetzee, Andre Olsson, et al. 2017. « Granulocyte Monocyte Progenitors and Monocyte-Dendritic Cell Progenitors Independently Produce Functionally Distinct Monocytes ». *Immunity* 47 (5): 890-902.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.10.021>.
70. Zhang, Jingang, Yun Zhang, Kang Tang, et al. 2022. « [The role of red blood cells in immune response to infection: A review] ». *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi = Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology* 38 (11): 1044-50.
71. Zhu, Lin, Chunyu He, Yuhao Guo, Huirong Liu, et Suli Zhang. 2023. « Molecular Regulatory Mechanisms of Erythropoiesis and Related Diseases ». *European Journal of Haematology* 111 (3): 337-44. <https://doi.org/10.1111/ejh.14028>.