



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ DE TLEMCEN — 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

Meryem DIB

En vue de l'obtention du Diplôme de MASTER

En Immunologie

Thème

**Déficit quantitatif du transport gazeux érythrocytaire :
Impact sur l'élimination immunitaire et la phagocytose par les monocytes
humaines**

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

Soutenu le 14/06/2026

MEMBRES DU JURY

Pr. Mohammed CE Ismet SMAHI	Prof	Université de Tlemcen, Algérie	Président
Pr. Mourad ARIBI	Prof	Université de Tlemcen, Algérie	Directeur de thèse
Dr. Zineb HADJIDJ	MCB	Université de Tlemcen, Algérie	Examinatrice



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



UNIVERSITÉ DE TLEMCEN — 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

Meryem DIB

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

En Immunologie

Thème

**Déficit quantitatif du transport gazeux érythrocytaire :
Impact sur l'élimination immunitaire et la phagocytose par les monocytes
humaines**

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

Soutenu le 14/06/2026

MEMBRES DU JURY

Pr. Mohammed CE Ismet SMAHI	Prof	Université de Tlemcen, Algérie	Président
Pr. Mourad ARIBI	Prof	Université de Tlemcen, Algérie	Directeur de thèse
Dr. Zineb HADJIDJ	MCB	Université de Tlemcen, Algérie	Examinatrice

Résumé

Introduction : Les globules rouges, reconnus comme immunocytes immunomodulateurs, captent des pathogènes circulants et modulent l'activité des monocytes du sang périphérique, influençant leur phagocytose et leur sécrétion de cytokines. Une fois activés, ces monocytes orchestrent une réponse immunitaire adaptée, notamment face à *Staphylococcus aureus*, bactérie opportuniste dont les multiples facteurs de virulence lui confèrent une remarquable capacité d'échappement immunitaire.

Objectif : Cette étude vise à évaluer l'effet des globules rouges autologues présentant un déficit quantitatif de transport gazeux sur la phagocytose et la lyse bactéricide des monocytes.

Matériels et méthodes : Les monocytes isolés par adhérence au plastique à partir de cellules mononucléaires du sang périphérique par adhérence au plastique, tandis que les globules rouges ont été séparés par centrifugation. Après traitement des monocytes avec des érythrocytes présentant un déficit quantitatif en hémoglobine, les monocytes ont été exposés à *S. aureus* afin de quantifier leur activité phagocytaire et leur capacité bactéricide intracellulaire. Les comparaisons statistiques ont été effectuées par le test d'analyse de variance à un facteur (One-way ANOVA).

Résultats : Le traitement des monocytes humains par des globules rouges autologues présentant un déficit quantitatif en hémoglobine entraîne une augmentation significative de la phagocytose et de la lyse intracellulaire.

Conclusion : Cette étude démontre que les globules rouges déficients en hémoglobine exercent un effet immunomodulateur mesurable sur les monocytes, se traduisant par une augmentation significative de leur activité phagocytaire et bactéricide.

Mots clés : Monocytes, Globules rouges, Hémoglobine, Phagocytose, *Staphylococcus aureus*, Bacterial killing

Abstract

Background: Red blood cells, recognized as immunomodulatory immunocytes, capture circulating pathogens and modulate the activity of peripheral blood monocytes, influencing their phagocytosis and cytokine secretion. Once activated, these monocytes orchestrate an adapted immune response, particularly against *Staphylococcus aureus*, an opportunistic bacterium whose multiple virulence factors confer a remarkable capacity for immune evasion.

Objective: This study aims to evaluate the effect of autologous red blood cells exhibiting a quantitative deficit in gas transport on the phagocytosis and intracellular lysis of monocytes.

Materials and Methods: Monocytes were isolated by plastic adherence from peripheral blood mononuclear cells, while red blood cells were separated by centrifugation. Following the treatment of monocytes with erythrocytes exhibiting a quantitative hemoglobin deficiency, monocytes were exposed to *S. aureus* in order to quantify their phagocytic activity and intracellular bactericidal capacity. Statistical comparisons were performed using one-way analysis of variance (One-way ANOVA).

Results: Treatment of human monocytes with autologous red blood cells presenting a quantitative hemoglobin deficit leads to a significant increase in the phagocytosis and intracellular lysis.

Conclusions: This study demonstrates that hemoglobin-deficient red blood cells exert a measurable immunomodulatory effect on monocytes, resulting in a significant increase in their phagocytic and bactericidal activity.

Keywords: Monocytes, Red blood cells, Hemoglobin, Phagocytosis, *Staphylococcus aureus*, Bacterial killing

ملخص

مقدمة: تعد كريات الدم الحمراء خلايا مناعية ذات دور فعال في تنظيم الاستجابة المناعية، قادرة على التقاط العوامل الممرضة ، وتُعدّل نشاط الخلايا الوحيدة في الدم المحيطي، مؤثرةً على قدرتها البلعمية وإفرازها للسيتوكينات. وبمجرد تنشيطها، تُنسيق هذه الخلايا الوحيدة استجابةً مناعيةً ملائمة، لا سيما في مواجهة بكتيريا المكورة العنقودية الذهبية وهي بكتيريا انتهازية تمتلك ترسانة من عوامل الضراوة تمنحها قدرةً استثنائية على مقاومة الجهاز المناعي والإفلات منه.

الهدف: تهدف هذه الدراسة إلى تقييم تأثير كريات الدم الحمراء الذاتية ذات النقص الكمي في نقل الغازات على البلعمة والقتل البكتيري الداخلي للخلايا الوحيدة.

المواد والطريقة: تم عزل الوحيدات بطريقة الالتصاق بالبلاستيك من الخلايا وحيدة النواة المستخلصة من الدم المحيطي، في حين فُصلت كريات الدم الحمراء بالطرد المركزي. وبعد معالجة الوحيدات بكريات دم حمراء تُعاني نقصاً كمياً في الهيموغلوبين، تم تعريض هذه الوحيدات للمكورات العنقودية الذهبية بهدف قياس نشاطها البلعمي وقدرتها على القتل البكتيري داخل الخلية، أما المقارنات الإحصائية فقد أُجريت باستخدام تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-way ANOVA).

النتائج: أدى تعريض الخلايا الوحيدة البشرية لكريات الدم الحمراء الذاتية التي تُظهر عجزاً كمياً في الهيموغلوبين إلى زيادة ملحوظة في عملية البلعمة والقتل البكتيري.

الخلاصة: تُبين هذه الدراسة أن كريات الدم الحمراء ذات العجز الكمي في الهيموغلوبين تمارس تأثيراً مناعياً تعديلياً قابلاً للقياس على الوحيدات غير المنشّطة، يتجلى في ارتفاع معتد في نشاطها البلعمي والقتل البكتيري.

الكلمات المفتاحية: الخلايا الوحيدة، كريات الدم الحمراء، الهيموغلوبين، البلعمة، المكورة العنقودية الذهبية، القتل البكتيري

Avant-propos

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Professeur **Mourad ARIBI**, sous la direction duquel ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie (BIOMOLIM) de l'Université de Tlemcen. Dès ma deuxième année de licence, j'ai reconnu en lui un encadrant d'exception. Tout au long de ce parcours, sa disponibilité constante, son écoute attentive, sa patience ainsi que la pertinence de ses conseils ont constitué un soutien inestimable. Sa confiance et son accompagnement rigoureux ont joué un rôle déterminant dans l'aboutissement de ce travail, garantissant à la fois sa qualité scientifique et sa cohérence méthodologique.

J'adresse également mes sincères remerciements aux doctorantes, Madame **Souaad ZOUDJI**, Madame **Houria BENARRADJ** et Madame **Dounia SEDJAI** pour leur aide précieuse et leur disponibilité sans faille tout au long de ce travail. Leurs conseils avisés, leur rigueur scientifique et leur bienveillance ont été pour moi une source d'inspiration et d'encouragement constants. Leur soutien quotidien, tant sur le plan technique que moral, m'a permis de progresser.

Je souhaite également adresser mes sincères remerciements à Madame **Rabia MESALI**, ingénieure du laboratoire, et lui témoigner ma considération.

J'exprime également ma gratitude au Professeur **A. HADDOUCHE**, Chef de service du laboratoire central de l'Hôpital de Maghnia, pour son accueil, sa disponibilité et l'intérêt porté à ce travail. Mes remerciements s'adressent également aux patientes qui ont généreusement accepté de participer à cette étude en donnant leur sang. Leur contribution a été essentielle à la réalisation de ce travail, et je leur témoigne toute ma reconnaissance.

Je tiens aussi à exprimer ma profonde reconnaissance aux membres du jury, qui me font l'honneur d'accorder de leur temps et de leur expertise pour évaluer ce travail. Je les remercie sincèrement pour l'intérêt qu'ils portent à cette recherche, ainsi que pour les remarques constructives et les suggestions éclairées qu'ils ne manqueront pas d'apporter, et qui contribueront sans nul doute à enrichir davantage ce travail.

Dédicace

Je dédie ce travail à mes chers parents, source de mon existence et pilier de ma force.

À mon défunt père,

Tu n'as pas pu voir ce jour, mais je crois sincèrement que tu as accompagné chacune de ses étapes. Ta sagesse et les valeurs précieuses que tu m'as transmises ont été ma boussole silencieuse tout au long de ce chemin. À vingt-trois ans, alors que la vie avance vite et que les doutes peuvent parfois être immenses, c'est ton souvenir qui m'a appris à tenir bon, à croire en moi et à continuer d'avancer.

Ce travail est aussi le tien. Il te rend hommage, et ta mémoire demeurera à jamais gravée dans chacune de ces pages, comme elle l'est profondément dans chaque battement de mon cœur.

*Et si, aujourd'hui, ces mots pouvaient traverser le silence qui nous sépare, je te dirais simplement, avec toute la fierté et l'émotion d'une fille qui n'a jamais cessé d'aimer son père : **Papa, j'ai réussi.** Non pas pour moi seule, mais pour toi, pour nous, pour tout ce que tu n'as pas eu le temps de voir fleurir.*

À ma très chère mère,

Tu as été, tout au long de ce parcours, ma force tranquille et mon refuge le plus sincère. À un âge où l'on apprend encore à se connaître et à faire face aux exigences de la vie, tu as toujours été là pour me guider et me soutenir. Quand je doutais de moi, tu ne doutais jamais. Quand je voulais abandonner, tu trouvais les mots qu'il fallait, ceux qui aident à se relever sans prétendre que tout est facile. Ton amour indéfectible, que je ressens chaque jour dans tes gestes les plus simples, est la lumière qui éclaire mon chemin et me rappelle, dans les moments de fragilité, pourquoi je me bats.

Tes sacrifices silencieux, ta patience et ta foi inébranlable en moi ont constitué le fondement invisible de cette réussite. Ce diplôme est autant le tien que le mien, et je ne saurai jamais trouver les mots justes pour exprimer tout ce que tu représentes pour moi.

Puisse ce travail être, à vos yeux, le plus sincère témoignage de mon amour et de mon éternelle reconnaissance.

Table des matières

Résumé	III
Abstract	IV
ملخص	V
Avant-propos	VI
Table des matières	VII
Listes des figures.....	X
Listes des tableaux.....	X
Listes des abréviations	XI
Introduction	1
1. Revue de littérature.....	3
1.1 Globules rouges.....	3
1.1.1 Morphologie et caractéristiques cellulaires	3
1.1.2 Membrane érythrocytaire et propriétés mécaniques	3
1.1.3 Fonctions physiologiques des érythrocytes.....	4
1.1.4 Implication des érythrocytes dans la réponse immunitaire	5
1.1.5 Érythropoïèse : de la différenciation à la maturation cellulaire.....	6
1.1.6 Principales pathologies érythrocytaires	7
1.1.7 Hémoglobine et transport gazeux.....	7
1.2 Monocytes	11
1.2.1 Morphologie et caractéristiques cellulaires	11
1.2.2 Ontogénie et différenciation monocyttaire	12
1.2.3 Sous-populations monocytaires	13
1.2.4 Fonctions effectrices des monocytes	14
1.2.5 La phagocytose.....	15
1.3 Problématique et test d'hypothèse	20
2 Matériels et méthode	21
3. Interprétation des résultats	22
4. Discussion	23
5. Conclusion et perspectives	24
6. Références bibliographiques	25

Listes des figures

Fig 1. Distribution asymétrique des phospholipides dans la membrane plasmique des globules rouges.....	4
Fig 2. Transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone par les érythrocytes.....	5
Fig 3. Transport et clairance des complexes immuns par les érythrocytes	6
Fig 4. Érythropoïèse : du progéniteur BFU-E à l'érythrocyte mature anucléé.....	7
Fig 5. Structure tridimensionnelle de l'hémoglobine	8
Fig 6. Transition allostérique de l'hémoglobine entre les états T et R selon le modèle MWC	10
Fig 7. Structure du monocyte circulant.....	11
Fig 8. Développement des monocytes.....	12
Fig 9. Les fonctions immunitaires des monocytes.....	14
Fig 10. Déroulement de la phagocytose	16
Fig 11. Mécanismes antimicrobiens de la phagocytose chez les monocytes/macrophages : voies oxydative et non oxydative.....	17

Listes des tableaux

Tableau 1. Sous-populations de monocytes du sang périphérique humain.....	13
Tableau 2. Principaux récepteurs de reconnaissance et de signalisation exprimés par les monocytes humains.	18

Listes des abréviations

Abréviation	Signification
2,3-DPG	2,3-diphosphoglycérate
ATP	Adénosine triphosphate
ADN	Acide désoxyribonucléique
BFU-E	Burst Forming Unit-Erythroid
BHIB	Brain Heart Infusion Broth
CCR	CC Chemokine Receptor
CD	Cluster of Differentiation
CFU	Colony Forming Unit
CFU-E	Colony Forming Unit-Erythroid
CLP	Common Lymphoid Progenitor
CMP	Common Myeloid Progenitor
CO ₂	Dioxyde de carbone
CR1	Complement Receptor 1 (Récepteur du complément 1)
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
CSH	cellules souches hématopoïétiques
Cdc42	Cell division control protein 42 homolog
DAMP	Damage-Associated Molecular Pattern
DC	Dendritic Cell (Cellule dendritique)
DAG	diacylglycerol
EPO	Érythropoïétine
FcγR	Fc gamma Receptor (Récepteur Fc gamma)

Abréviation	Signification
FBS	Fetal bovine serum
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GMP	Granulocyte-Macrophage Progenitor (Progéniteur granulocyte-macrophage)
GLUT	Glucose transporter
GR	globules rouges
Hb	Hémoglobine
HbA	Hémoglobine A (adulte)
HbF	Hémoglobine F (fœtale)
HLA	Human Leukocyte Antigen (Antigène des leucocytes humains)
HSC	Hematopoietic Stem Cell (Cellule souche hématopoïétique)
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IP ₃	Inositol triphosphate
ITAM	Immunoreceptor tyrosine-based activation motif
LPS	Lipopolysaccharide
MEP	Megakaryocyte-Erythrocyte Progenitor
MHC	Major Histocompatibility Complex (Complexe majeur d'histocompatibilité)
MPP	Multipotent Progenitor (Progéniteur multipotent)
MOI	Multiplicity of infection
O ₂	Dioxygène

Abréviation	Signification
PAMP	Pathogen-Associated Molecular Pattern
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PBS	Phosphate Buffered Saline
PRR	Pattern Recognition Receptor
PLC γ	phospholipase C gamma
pH	Potentiel Hydrogène
Rac2	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 2
S. aureus	Staphylococcus aureus
SCF	Stem Cell Factor
SIRP α	Signal regulatory protein alpha
TLR	Toll-Like Receptor
TNF	Tumor Necrosis Factor

Introduction

Les globules rouges, au-delà de leur fonction classique dans le transport d'oxygène et de dioxyde de carbone, sont considérés comme des cellules immunomodulatrices à part entière (Dobkin and Mangalmurti, 2022). Des études récentes ont mis en évidence leur capacité à interagir avec divers médiateurs inflammatoires et différentes cellules immunitaires, suggérant que leurs fonctions dépassent le simple transport gazeux (Niu and Zhang, 2024).

Les érythrocytes humains expriment à leur surface le récepteur du complément 1 (CR1) qui se lie aux complexes immuns circulants et induit leur clairance, participant ainsi à la régulation du système immunitaire (Fu et al., 2025). Ils lient également les chimiokines *via* le récepteur Duffy pour les chimiokines (DARC/ACKR1) (Kumar et al., 2025). En outre, les érythrocytes captent l'ADN mitochondrial circulant ainsi que d'autres signaux de danger associés aux dommages (DAMPs) (Kumar et al., 2025), suggérant leur implication dans la détection des agents pathogènes et dans la modulation des réponses immunitaires au cours de maladies infectieuses et inflammatoires (Niu and Zhang, 2024).

Les monocytes, quant à eux, sont des phagocytes mononucléés circulants qui constituent des effecteurs centraux de l'immunité innée et représentent les précurseurs des macrophages et des cellules dendritiques (Dash et al., 2024). Chez l'humain, ils sont classés en sous-populations classiques, intermédiaires et non classiques, définies par l'expression différentielle de CD14 et CD16, chacune présentant des fonctions effectrices spécifiques (Cormican and Griffin, 2020). Après leur recrutement tissulaire, les monocytes se différencient en macrophages ou en cellules dendritiques, assurant à la fois l'élimination des pathogènes et l'initiation de l'immunité adaptative (Chiu and Bharat, 2016; Yang et al., 2014). Cette plasticité fonctionnelle souligne leur rôle central dans l'inflammation, la défense de l'hôte et la régulation immunitaire (Das et al., 2015).

La phagocytose représente un mécanisme antimicrobien fondamental des monocytes, leur permettant de reconnaître et d'éliminer les micro-organismes envahissants ainsi que les cellules apoptotiques (Uribe-Querol and Rosales, 2020). L'engagement des récepteurs opsoniques, notamment les récepteurs Fcγ et les récepteurs du complément, induit un remodelage du cytosquelette conduisant à la formation du phagosome (Rosales and Uribe-Querol, 2017). La maturation progressive de ce compartiment, par fusion avec les lysosomes, assure son acidification et la dégradation enzymatique du matériel internalisé (Rosales and Uribe-Querol,

2017). Au-delà de l'élimination des pathogènes, la phagocytose favorise le traitement et la présentation antigénique aux lymphocytes T, établissant un lien fonctionnel entre l'immunité innée et l'activation de l'immunité adaptative (Blander, 2023). Des altérations de la fonction phagocytaire des monocytes ont été associées à une susceptibilité accrue aux infections et à une inflammation dysrégulée (Elguero et al., 2023; Naiff et al., 2021).

Si les globules rouges et les monocytes ont traditionnellement été étudiés de manière indépendante, des données croissantes suggèrent l'existence d'interactions fonctionnelles entre ces deux populations cellulaires dans la régulation de l'inflammation. Dans ce contexte, l'objectif principal de cette étude est d'examiner si, et par quels mécanismes, des globules rouges présentant un déficit quantitatif en hémoglobine modulent l'activation des monocytes et leurs réponses phagocytaires. Cette investigation repose sur l'évaluation de l'activité phagocytaire ainsi que de la lyse intracellulaire après traitement par des globules rouges autologues.

Cette approche expérimentale permettra d'éclairer les mécanismes par lesquels un déficit quantitatif en hémoglobine est susceptible d'altérer l'efficacité de la réponse immunitaire innée, ouvrant ainsi des perspectives nouvelles dans la compréhension des complications infectieuses associées aux anémies.

1. Revue de littérature

1.1 Globules rouges

1.1.1 Morphologie et caractéristiques cellulaires

Le sang est un fluide biologique complexe et dynamique qui joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie et la distribution des substances essentielles à l'ensemble de l'organisme (Giri and Tamgadge, 2025). Cette fonction repose en grande partie sur les érythrocytes, qui constituent les éléments figurés les plus abondants du sang et dont la morphologie biconcave anucléée ainsi que l'absence d'organites membranaires permettent un transport efficace de l'oxygène à travers le système vasculaire (Zhang et al., 2024).

Dépourvus de noyau, les globules rouges dépendent de leurs enzymes cytoplasmiques pour leur métabolisme, tandis que leur cytosquelette assure la stabilité de leur forme, essentielle pour traverser les capillaires étroits et distribuer l'oxygène efficacement. L'anhydrase carbonique qu'ils contiennent participe à la régulation du pH sanguin, garantissant un fonctionnement optimal des voies métaboliques (Zhang et al., 2024).

1.1.2 Membrane érythrocytaire et propriétés mécaniques

La membrane du globule rouge est constituée d'une bicouche lipidique étroitement associée au cytosquelette par des complexes protéiques, une organisation lui conférant la fluidité et l'élasticité nécessaires à sa survie dans la circulation sanguine. Elle se compose de cholestérol et de phospholipides répartis de manière asymétrique : la phosphatidylcholine et la sphingomyéline dominent dans le feuillet externe, tandis que la phosphatidyléthanolamine et la phosphatidylsérine sont principalement localisées dans le feuillet interne. Le maintien de cette asymétrie dépend d'enzymes spécifiques sensibles à l'ATP et au calcium (Stevens-Hernandez and Bruce, 2022).

La membrane contient également plusieurs protéines transmembranaires et périphériques, dont le transporteur de glucose GLUT1, organisées en complexes multimoléculaires assurant leur ancrage au cytosquelette. Une telle architecture intégrée permet aux érythrocytes de se déformer lors de leur passage dans les capillaires étroits, garantissant ainsi un apport optimal d'oxygène aux tissus (Turpin et al., 2021).

La figure suivante illustre la composition lipidique de la membrane érythrocytaire, mettant en évidence la distribution asymétrique des phospholipides entre les deux feuillets.

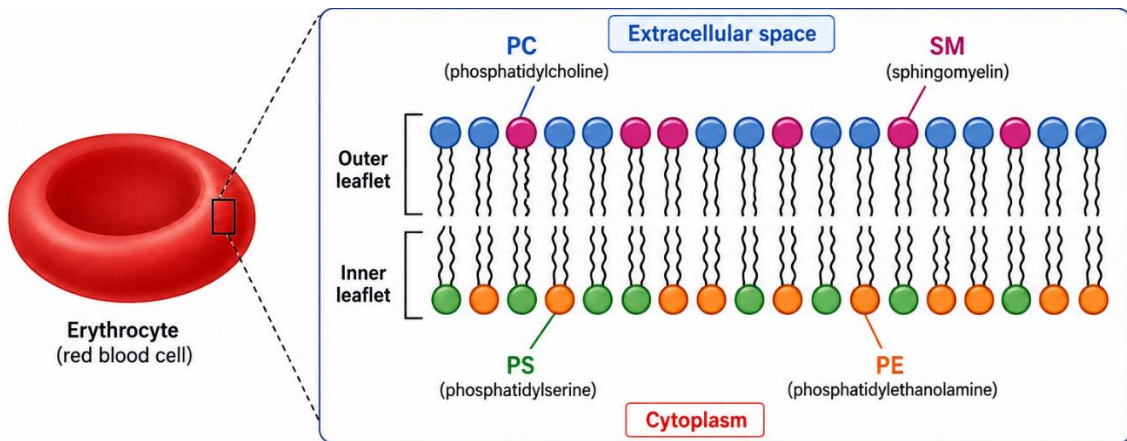


Fig 1. Distribution asymétrique des phospholipides dans la membrane plasmique des globules rouges. Le feuillet externe de la membrane est enrichi en phosphatidylcholine (PC) et en sphingomyéline (SM), tandis que le feuillet interne contient principalement la phosphatidylsérine (PS) et la phosphatidyléthanolamine (PE). Cette organisation lipidique asymétrique est une caractéristique de la membrane des globules rouges et participe au maintien de ses fonctions biologiques. **Figure adaptée de** (Pretini et al., 2019).

1.1.3 Fonctions physiologiques des érythrocytes

Les globules rouges assurent principalement le transport de l'oxygène depuis les alvéoles pulmonaires vers les tissus, où il participe à la production d'ATP par voie de phosphorylation oxydative, ainsi que le retour du dioxyde de carbone vers les poumons pour son élimination. Si une fraction du CO_2 se fixe directement sur l'hémoglobine, la majeure partie est transportée sous forme d'ion bicarbonate, grâce à l'activité catalytique de l'anhydrase carbonique (Kuhn et al., 2017).

Au-delà de leur rôle central dans les échanges gazeux, les érythrocytes participent aussi aux processus de coagulation et au maintien de l'équilibre hémostatique. Elles interviennent en outre dans les mécanismes de défense immunitaire face aux agents infectieux, contribuant ainsi à la régulation des réponses inflammatoires et immunitaires (Pretini et al., 2019).

La figure ci-dessous résume les principales voies du transport gazeux érythrocytaire.

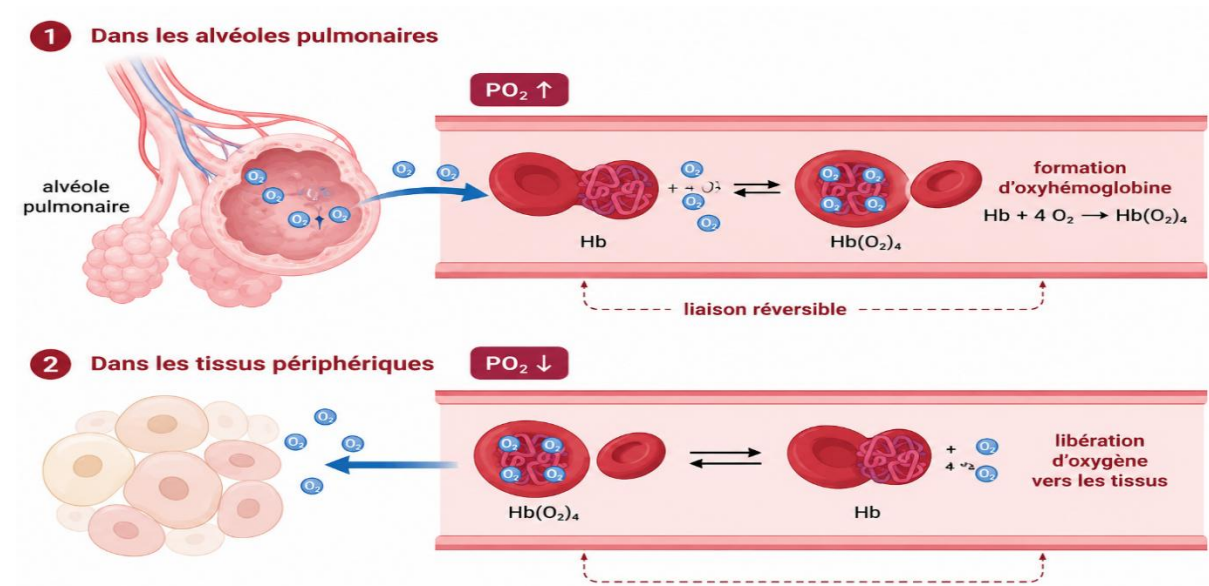


Fig 2. Transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone par les érythrocytes. Fixation de l' O_2 au niveau des alvéoles pulmonaires avec formation d'oxyhémoglobine, puis libération vers les tissus périphériques selon le gradient de PO_2 .

1.1.4 Implication des érythrocytes dans la réponse immunitaire

En circulant dans l'ensemble des tissus, les érythrocytes sont exposés en permanence à des signaux inflammatoires. Des données récentes indiquent qu'ils peuvent se lier à l'ADN libre, notamment mitochondrial riche en motifs CpG, par l'intermédiaire du récepteur TLR9. Cette interaction contribue au maintien de l'homéostasie ; toutefois, en contexte inflammatoire, elle favorise une clairance accrue des GR et stimule la production de cytokines (L.K. Metthew Lam et al., 2021).

Les globules rouges modulent les réponses immunitaires innées et adaptatives en fonction de leur état physiologique. Les cellules intactes exercent un effet régulateur ; à l'inverse, des globules rouges altérés compromettent cette fonction et peuvent contribuer à l'amplification de la réponse inflammatoire (Buttari et al., 2015).

Les érythrocytes interviennent également dans la régulation du système du complément grâce à l'expression de récepteurs spécifiques, principalement CR1 et CR3. Le CR1 se fixe aux fragments du complément (C3b, C4b, iC3b) présents sur les micro-organismes ou les complexes immuns, assurant leur transport vers le système réticulo-endothélial pour élimination. Le CR3, quant à lui, participe à l'adhésion cellulaire et à l'opsonophagocytose (L. K. Metthew Lam et al., 2021; Ren et al., 2023).

La figure suivante synthétise les principaux mécanismes par lesquels les globules rouges participent à la régulation immunitaire.

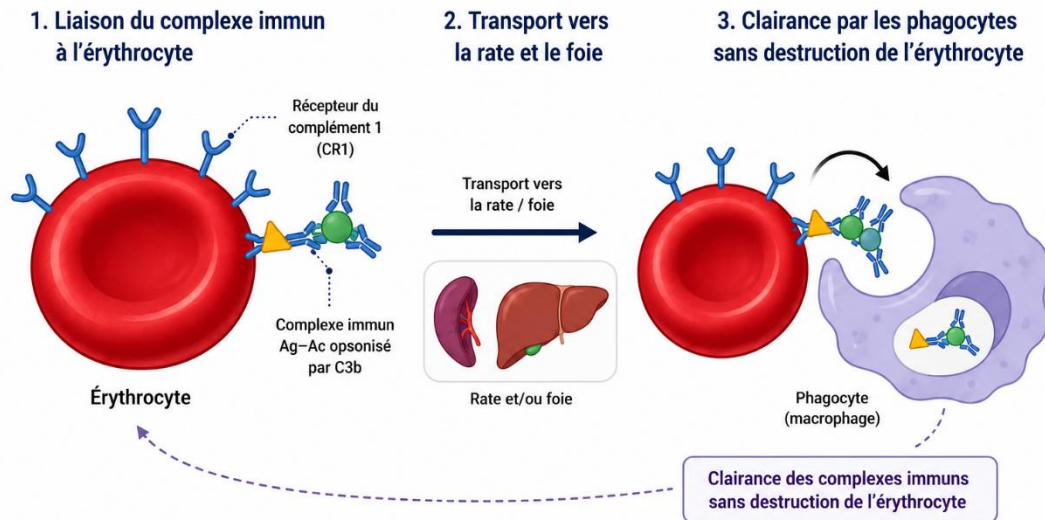


Fig 3. Transport et clairance des complexes immuns par les érythrocytes. Les complexes Ag-Ac opsonisés par C3b se lient au récepteur CR1 des érythrocytes puis sont éliminés par les phagocytes spléniques et hépatiques sans destruction de l'érythrocyte.

1.1.5 Érythropoïèse : de la différenciation à la maturation cellulaire

Le terme « érythron » désigne l'ensemble de la lignée érythroïde, depuis les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse jusqu'aux globules rouges matures circulants (Rogers and Doctor, 2020). La formation de l'érythron repose sur l'érythropoïèse, un processus continu débutant dès la vie embryonnaire, impliquant la prolifération et la différenciation des progéniteurs érythroïdes pour générer des érythrocytes matures riches en hémoglobine (Dzierzak and Philipsen, 2013).

Dans la moelle osseuse, l'érythropoïèse commence par la différenciation des cellules souches hématopoïétiques en progéniteurs myéloïdes, puis en progéniteurs érythroïdes (BFU-E et CFU-E) (Cha, 2024). Les CFU-E matures progressent à travers plusieurs stades d'érythroblastes, proérythroblaste, érythroblaste basophile, polychromatophile et orthochromatique, au cours desquels l'hémoglobine est synthétisée et la cellule se prépare à expulser son noyau. L'érythroblaste orthochromatique devient alors un réticulocyte, libéré dans le sang, où il achève sa maturation en érythrocyte (Cha, 2024).

Chez les mammifères, deux formes d'érythropoïèse embryonnaire se succèdent : l'érythropoïèse primitive, qui prend naissance dans le sac vitellin, et l'érythropoïèse définitive, qui émerge à partir des cellules souches hématopoïétiques responsables de la production durable de globules rouges dans le foie fœtal, puis dans la moelle osseuse (Palis, 2024).

La figure ci-dessous représente les différentes étapes de l'érythropoïèse, depuis les cellules souches jusqu'à l'érythrocyte mature.

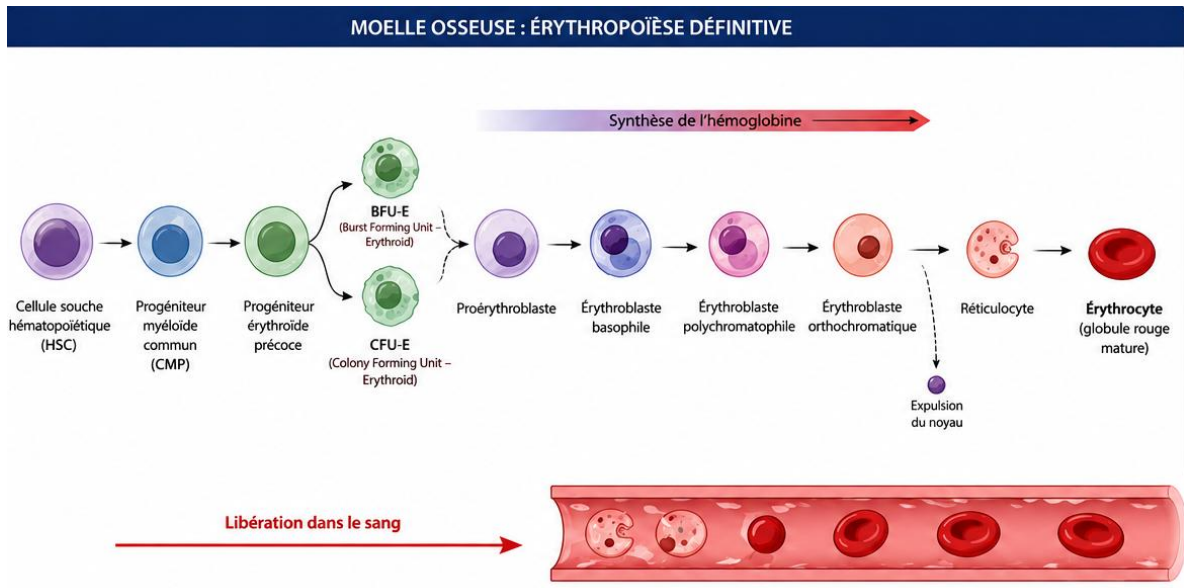


Fig 4. Érythropoïèse : du progéniteur BFU-E à l'érythrocyte mature anucléé. Les différentes étapes de différenciation érythroïde sont représentées de manière séquentielle, incluant les stades d'érythroblaste et de réticulocyte avant la libération dans le sang. **Figure adaptée de** (Cervellera et al., 2023), avec modifications.

1.1.6 Principales pathologies érythrocytaires

Les altérations structurales et fonctionnelles au niveau des hématies peuvent provoquer des pathologies héréditaires telles que les anémies, les déficits enzymatiques, les anomalies membranaires et les hémoglobinopathies comme la drépanocytose et la thalassémie (Gwozdziński et al., 2026). En outre, les maladies métaboliques, cardiovasculaires et neurodégénératives affectent la déformabilité, la rigidité et la composition membranaire des globules rouges (Prudinnik et al., 2024).

1.1.7 Hémoglobine et transport gazeux

1.1.7.1 Organisation structurale de l'hémoglobine

Les globules rouges transportent l'oxygène des poumons vers les tissus grâce à l'hémoglobine, une protéine tétramérique composée de deux chaînes α et deux chaînes β , chacune portant un groupe hème contenant un ion ferreux (Fe^{2+}) capable de fixer de manière réversible l'oxygène (Liu et al., 2025). Chaque molécule peut lier jusqu'à quatre molécules d'oxygène, selon un mécanisme coopératif facilitant successivement la fixation et la libération de l' O_2 dans les tissus. L'affinité de l'hémoglobine est modulée par le 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG), produit de la glycolyse érythrocytaire (Liu et al., 2025).

Principalement intracellulaire, l'hémoglobine assure le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone, tandis qu'une fraction associée à la membrane (hémoglobine membranaire, MBHb)

interagit avec des protéines membranaires telles que la bande 3. Cette forme régule la glycolyse, influence la déformabilité cellulaire et participe au vieillissement ainsi qu'à l'élimination des érythrocytes (Barshtein et al., 2024).

La structure tridimensionnelle de l'hémoglobine, telle qu'illustrée dans la figure suivante, explique ses propriétés de coopérativité dans la fixation de l'oxygène.

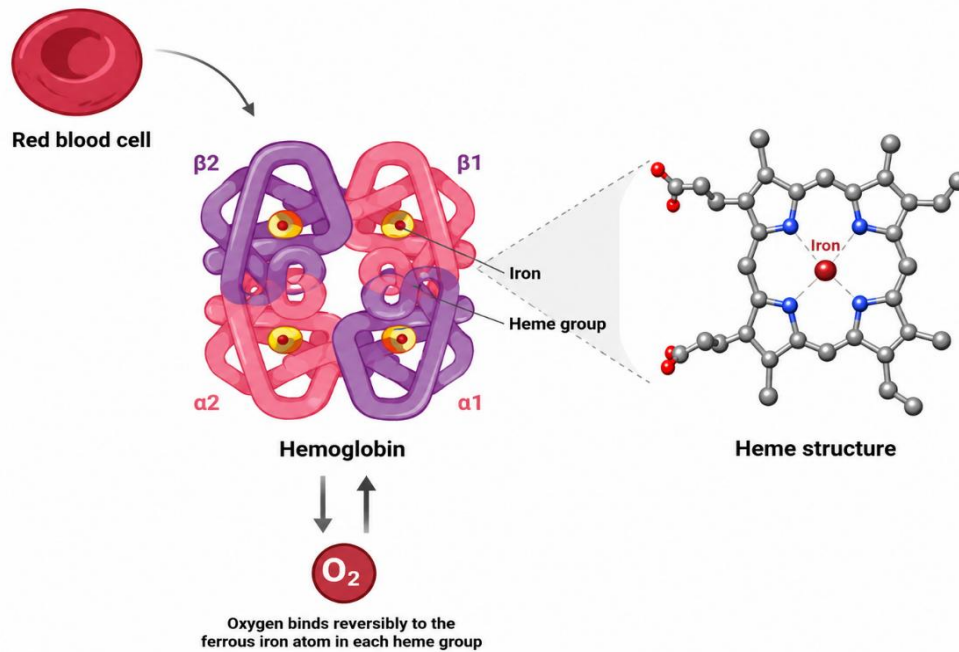


Fig 5. Structure tridimensionnelle de l'hémoglobine. Les quatre sous-unités ($2\alpha + 2\beta$), chacune portant un groupe hème, sont représentées. La coopérativité de liaison à l'oxygène est assurée par les changements conformationnels entre l'états T et R.

1.1.7.2 Mécanismes du transport gazeux

L'oxygène joue un rôle indispensable dans la synthèse de l'ATP par phosphorylation oxydative et doit, à ce titre, être distribué de façon efficace à l'ensemble des cellules à forte activité métabolique (Rhodes et al., 2026). Cette distribution dépend principalement de la capacité du sang à capter puis transporter l'oxygène au niveau pulmonaire. La prise en charge de l'O₂ par les érythrocytes résulte d'une série de mécanismes moléculaires coordonnés : l'oxygène diffuse d'abord des alvéoles pulmonaires à travers la membrane alvéolo-capillaire, puis traverse le plasma sanguin et la membrane des globules rouges avant de se fixer à l'hémoglobine intracellulaire. Chaque molécule d'hémoglobine peut ainsi lier de manière réversible jusqu'à quatre molécules d'O₂. L'efficacité de cette liaison varie toutefois en fonction de la pression partielle locale en oxygène, laquelle module directement l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ (Longeville and Stingaciu, 2017).

En plus d'assurer le transport de l'O₂, les érythrocytes participent également à l'élimination du CO₂ des tissus vers les poumons par trois voies principales. Une faible proportion du CO₂ circule dissoute dans le plasma, tandis que la majeure partie est convertie en bicarbonate sous l'action de l'anhydrase carbonique présente dans les globules rouges (Doyle and Cooper, 2026).

1.1.7.3 Fixation de l'Oxygène sur l'Hémoglobine : Coopérativité et Mécanismes Allostériques

Le modèle de Monod-Wyman-Changeux (MWC) constitue un cadre fondamental pour expliquer de manière simple et cohérente la capacité de l'hémoglobine à lier l'oxygène de façon coopérative, en reliant directement ses changements de conformation à sa fonction biologique (Ahmed et al., 2020). Dans cette perspective, l'allostérie de l'hémoglobine s'articule autour de deux états conformationnels réversibles, T et R, dont les caractéristiques structurales et fonctionnelles opposées permettent de comprendre la coopérativité de la liaison à l'oxygène (Brunori and Miele, 2023).

L'état T (Tense) correspond à la désoxyhémoglobine et se caractérise par une faible affinité pour l'O₂. Cette conformation est stabilisée par des interactions inter-sous-unités, notamment des ponts salins, ainsi que par la fixation du 2,3-DPG, qui renforcent les contraintes stériques et limitent l'accessibilité des sites hématiques (Longeville and Stingaciu, 2017; Yuan et al., 2015). À l'inverse, l'état R (Relaxed) correspond à l'oxyhémoglobine et présente une forte affinité pour l'O₂. La rupture progressive des interactions inter-sous-unités entraîne une diminution des contraintes structurales, rendant les sites de liaison plus accessibles et favorisant la fixation de l'oxygène (Longeville and Stingaciu, 2017; Yuan et al., 2015).

Ainsi, la transition réversible entre les états T et R constitue le fondement structural de la coopérativité et de la régulation allostérique de la liaison de l'oxygène par l'hémoglobine (Fischer et al., 2011).

Ces éléments structuraux et fonctionnels sont synthétisés dans la figure ci-dessous, qui illustre la transition allostérique de l'hémoglobine entre les états T et R.

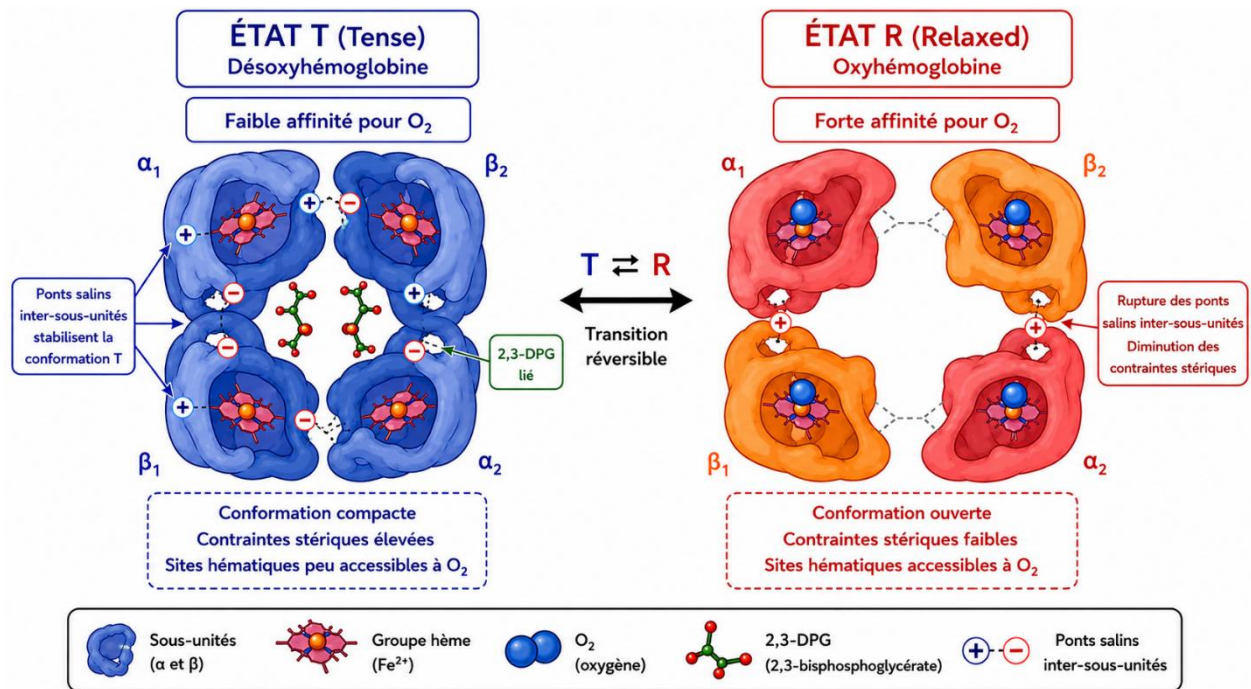


Fig 6. Transition allostérique de l'hémoglobine entre les états T et R selon le modèle MWC.

1.1.7.4 L'effet Bohr

L'Effet Bohr décrit la diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène secondairement à une augmentation de la pression partielle en CO₂ et/ou à une diminution du pH sanguin. La forme sigmoïdale de la courbe de dissociation oxyhémoglobinique illustre la propension de l'Hb à la coopérativité positive, l'hémoglobine subissant des changements conformationnels qui augmentent son affinité pour l'O₂ au fur et à mesure que les molécules se lient progressivement à chacun de ses quatre sites de liaison disponibles (Malte et al., 2021).

1.1.7.5 Impact du déficit en hémoglobine sur le transport de l'oxygène et l'immunité

Une diminution de la concentration en hémoglobine réduit directement la capacité du sang à transporter l'oxygène vers les tissus. Cette baisse du contenu en hémoglobine limite l'apport en O₂ aux organes, pouvant conduire à une hypoxie tissulaire lorsque les besoins cellulaires ne sont plus assurés (Pittman, 2011).

Ainsi, au-delà de son effet sur le transport gazeux érythrocytaire, ce déficit pourrait avoir des répercussions sur le fonctionnement cellulaire et immunitaire. Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a été spécifiquement rapportée sur l'impact du déficit quantitatif du transport de l'oxygène lié à l'hémoglobine sur l'élimination immunitaire et la phagocytose par les

monocytes humains. C'est dans cette perspective que la présente étude vise à élucider cet impact.

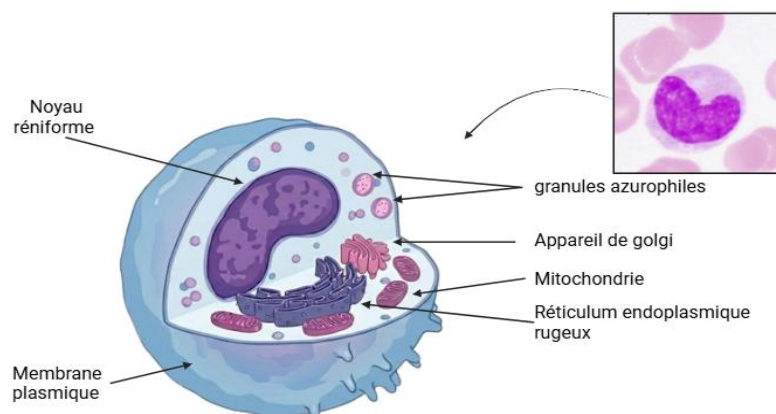
1.2 Monocytes

1.2.1 Morphologie et caractéristiques cellulaires

Les monocytes sont des leucocytes mononucléés produits par la moelle osseuse et appartenant à l'immunité innée. Ils constituent environ 5 à 10 % des cellules sanguines nucléées et circulent pendant une durée de 1 à 3 jours. Ils jouent un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie, en particulier lors des infections et des processus inflammatoires, et contribuent à la défense antimicrobienne grâce à leur capacité de phagocytose et à la production de cytokines (Cormican and Griffin, 2020; Espinoza and Emmady, 2025).

Les monocytes réagissent de façon dynamique aux signaux de leur environnement, notamment aux motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) et aux dommages (DAMPs). Ces signaux activent les récepteurs Toll-like (TLR), déclenchant ainsi des réponses pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires (Naqvi et al., 2022). Des études récentes ont mis en évidence des sous-populations de monocytes inconnues, caractérisées par des profils distincts en termes de métabolisme et de signalisation. Ces résultats suggèrent que l'hétérogénéité des monocytes dépasse largement la classification classique basée sur l'expression des marqueurs de surface CD14/ CD16 (Bashore et al., 2024).

La figure suivante représente la morphologie caractéristique d'un monocyte circulant.



Created in BioRender.com bio

Fig 7. Structure du monocyte circulant. Organisation morphologique d'un monocyte, montrant le noyau rénéiforme, les granules azurophiles et les principaux organites cytoplasmiques.

1.2.2 Ontogénie et différenciation monocyttaire

Les monocytes dérivent des cellules souches hématopoïétiques (CSH), qui sont dotées de capacités d'auto-renouvellement et de différenciation. Au cours de l'embryogenèse, ils apparaissent initialement dans le foie fœtal, principal site d'hématopoïèse avant la naissance. Par la suite, cette fonction est principalement assurée par la moelle osseuse (Huber et al., 2014).

Chez l'individu adulte, la monopoïèse débute à partir des CSH, qui évoluent successivement en progéniteurs multipotents (MPP), puis en progéniteurs myéloïdes communs (CMP), en progéniteurs granulocyte/monocyte (GMP) et enfin en progéniteurs des monocytes, macrophages et cellules dendritiques (MDP). Cette cascade d'étapes aboutit à la formation de monoblastes, de promonocytes puis de monocytes matures (Huber et al., 2014).

En situation de stress, tel que lors d'une infection, d'une inflammation ou d'un cancer, la production de monocytes augmente dans le cadre d'une « monopoïèse d'urgence ». Ce phénomène s'accompagne de changements à la fois quantitatifs et qualitatifs au niveau des cellules produites (Wolf et al., 2019).

La figure suivante illustre les étapes successives du développement des monocytes depuis les cellules souches hématopoïétiques.

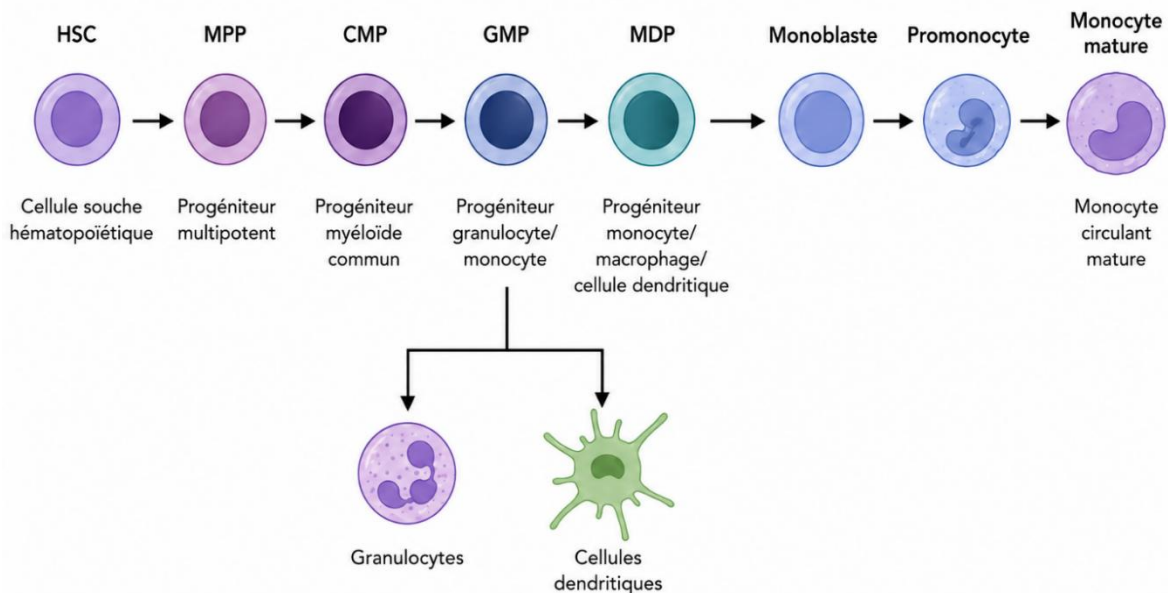


Fig 8. Développement des monocytes. Figure illustrant les principales étapes de la monopoïèse, depuis les cellules souches hématopoïétiques (CSH) jusqu'aux monocytes matures circulants, en passant par les différents progéniteurs myéloïdes et monocytaires.

1.2.3 Sous-populations monocytaires

Les monocytes constituent une population hétérogène de leucocytes circulants, subdivisée en trois sous-populations selon l'expression des marqueurs de surface CD14 et CD16 (Li et al., 2024). Cette classification met en évidence des différences phénotypiques et fonctionnelles entre les sous-types, résumées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Sous-populations de monocytes du sang périphérique humain.

Sous-population	Immunophénotype	Fréquence (%monocytes)	Fonction principale
Monocytes classiques	CD14⁺⁺ CD16⁻	80–90 %	Phagocytose et activité antimicrobienne ; différenciation en macrophages et cellules dendritiques ; recrutement depuis la moelle osseuse via l'axe CCR2–CCL2
Monocytes intermédiaires	CD14⁺⁺ CD16⁺	2–8 %	Présentation d'antigènes (expression maximale de HLA-DR et CD40) ; sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-12)
Monocytes non classiques	CD14⁺ CD16⁺⁺	5–12 %	Surveillance vasculaire CX3CR1-dépendante (patrouille luminale) ; phagocytose médiée par le complément et les récepteurs Fc

CD14 et CD16 sont exprimés en unités conventionnelles d'intensité de fluorescence relative (++, haute expression ; +, expression intermédiaire ; –, absence). CCR2, récepteur de chimiokine CC de type 2 ; CX3CR1, récepteur de la fractalkine.

Les monocytes classiques (CD14⁺⁺ CD16⁻) constituent la principale fraction des monocytes circulants et se distinguent par leurs fonctions pro-inflammatoires (Kapellos et al., 2019). Ils présentent une capacité phagocytaire élevée et un recrutement rapide vers les sites inflammatoires, soutenus par un métabolisme principalement glycolytique permettant une activation rapide et des réponses effectrices efficaces (Kozlov et al., 2025).

À l'état basal, les monocytes non classiques (CD14⁺ , CD16⁺⁺), souvent d« patrouilleurs », parcourent les vaisseaux sanguins pour détecter les PAMPs et peuvent se différencier en macrophages résidents tissulaires. Lors d'une inflammation, ils se différencient en

macrophages anti-inflammatoires, contribuant ainsi à la réparation des tissus lésés (Yang et al., 2014).

Ces cellules jouent un rôle clé dans la surveillance vasculaire et l'adhésion à l'endothélium, et soutiennent également les réponses antivirales (Kapellos et al., 2019).

1.2.4 Fonctions effectrices des monocytes

Les monocytes constituent un élément clé du système des phagocytes mononucléés, aux côtés des macrophages et des cellules dendritiques, et jouent un rôle central dans l'immunité innée et adaptative. Dérivés de précurseurs médullaires, ils circulent dans le sang avant d'être recrutés vers les tissus en réponse à des signaux inflammatoires (Jakubzick et al., 2017).

Au-delà de leur rôle de précurseurs, les monocytes participent activement aux défenses immunitaires : ils ingèrent les cellules apoptotiques et les débris tissulaires, contribuant à la résolution de l'inflammation (Jakubzick et al., 2017). Par ailleurs, les monocytes participent également à l'homéostasie tissulaire en éliminant les globules rouges sénescents et leurs inclusions dans la rate (Dale et al., 2008).

La figure suivante synthétise les principales fonctions immunitaires des monocytes.

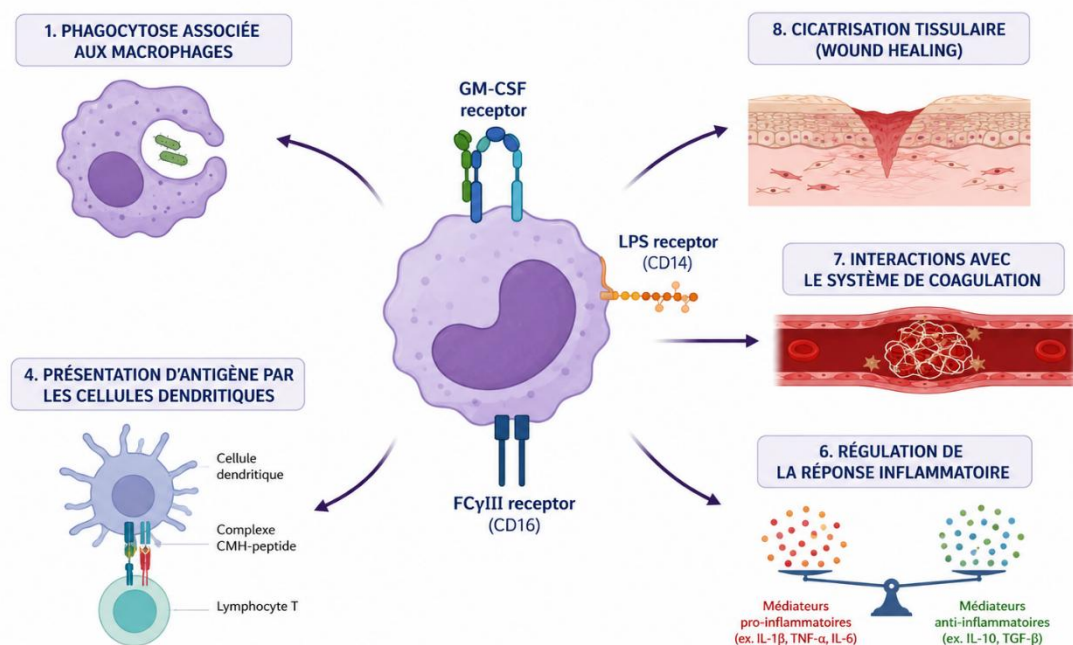


Fig 9. Les fonctions immunitaires des monocytes.

1.2.5 La phagocytose

La phagocytose est un processus fondamental par lequel des cellules spécialisées permettant l'ingestion et la dégradation de particules de grande taille, telles que les micro-organismes, les corps étrangers ou les cellules apoptotiques. Ce mécanisme joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie tissulaire. Les phagocytes professionnels, tels que les macrophages, les neutrophiles, les monocytes et les cellules dendritiques, disposent de récepteurs spécifiques capables de reconnaître les particules cibles et d'activer les voies de signalisation nécessaires à leur ingestion (Uribe-Querol and Rosales, 2020).

Le processus de phagocytose suit une succession d'étapes bien coordonnées : il débute par la reconnaissance de la particule, se poursuit par son internalisation, puis par la formation d'un phagosome. Celui-ci évolue ensuite en phagolysosome, une structure spécialisée dans la dégradation du matériel ingéré (Uribe-Querol and Rosales, 2020).

La destruction des particules internalisées peut alors s'effectuer selon deux principaux mécanismes : une phagocytose oxydative, dépendante de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), et une phagocytose non oxydative, reposant principalement sur l'action d'enzymes lysosomales, de peptides antimicrobiens et d'autres facteurs microbicides (Raichvarg et al., 1981).

Le déroulement séquentiel de la phagocytose est illustré dans la figure ci-dessous.

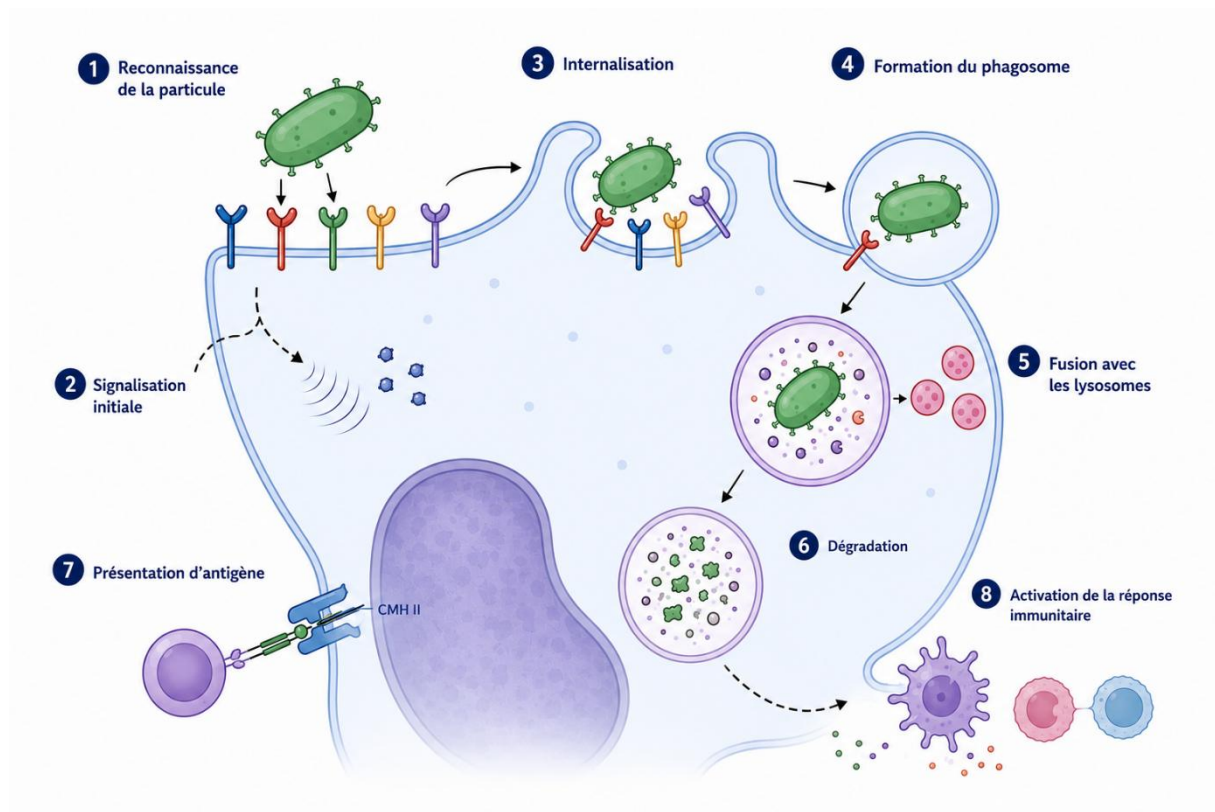


Fig 10. Déroulement de la phagocytose. schéma simplifié des principales étapes de la phagocytose, de la reconnaissance de la particule à la formation du phagosome, puis à sa dégradation après fusion avec les lysosomes. **Figure adaptée de** (Underhill and Goodridge, 2012), avec modifications.

1.2.5.1 Phagocytose oxydative (ROS-dépendante)

Le mécanisme central repose sur la NADPH oxydase (NOX2), qui s'assemble sur la membrane phagosomale et catalyse la conversion de l' O_2 en radicaux superoxydes (via le NADPH). Ces ROS détruisent les microbes par oxydation de leur ADN, lipides et enzymes métaboliques (Graham et al., 2015; Töcu et al., 2025).

Par ailleurs, certaines de ces espèces réactives possèdent une forte activité antimicrobienne. La myéloperoxydase (MPO) participe notamment à la formation d'acide hypochloreux (HOCl), reconnu pour son puissant effet bactéricide. De leur côté, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et les radicaux hydroxyles contribuent également à l'altération des membranes cellulaires et des acides nucléiques des agents pathogènes (Aratani, 2018).

1.2.5.2 Phagocytose non-oxydative

La phagocytose non oxydative désigne l'ensemble des mécanismes antimicrobiens mobilisés par les monocytes/macrophages indépendamment de l'explosion oxydative. Elle intervient de façon complémentaire à la phagocytose oxydative : tandis que cette dernière exerce une action

rapide et de courte durée, la voie non oxydative, plus progressive, participe à la dégradation complète et durable des agents pathogènes internalisés (Riazanski et al., 2020).

Afin de synthétiser les principaux mécanismes antimicrobiens impliqués dans la phagocytose des monocytes, une représentation schématique récapitulative est présentée ci-dessous.

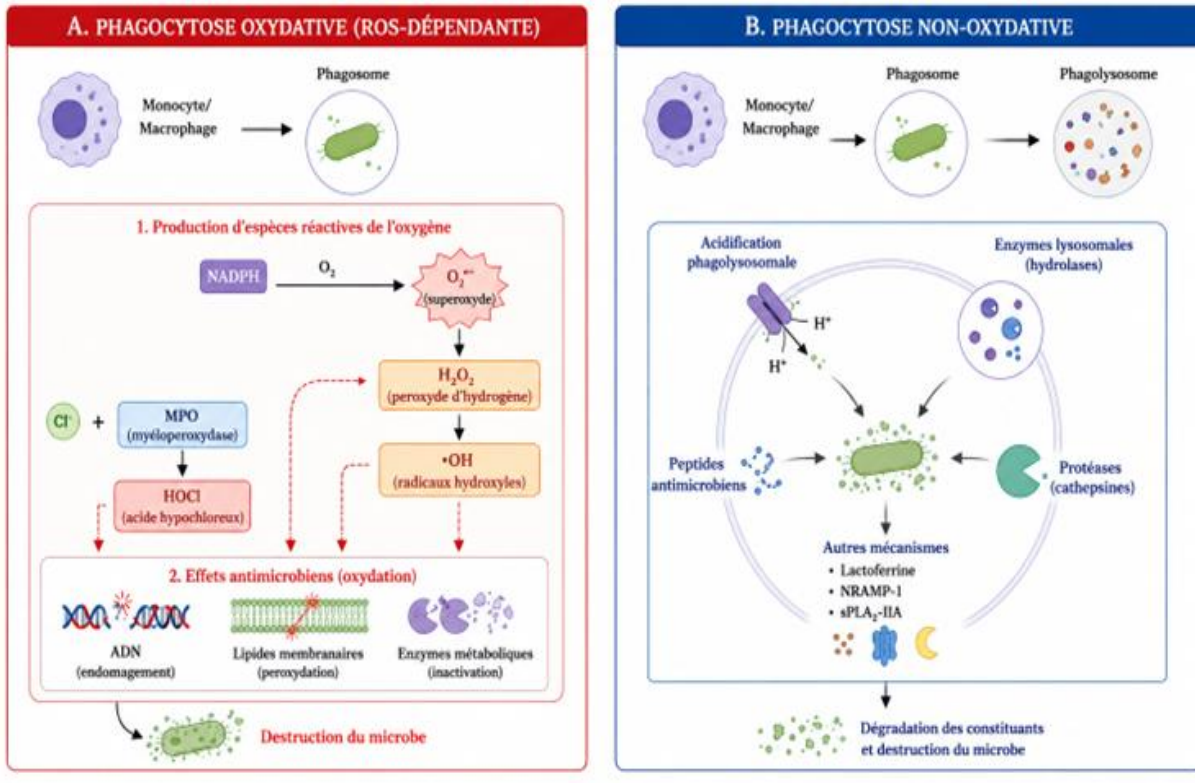


Fig 11. Mécanismes antimicrobiens de la phagocytose chez les monocytes/macrophages : voies oxydative et non oxydative.

1.2.5.3 Récepteurs phagocytaires

Les récepteurs phagocytaires jouent un rôle essentiel dans la capacité des cellules immunitaires à reconnaître et internaliser différentes cibles. On distingue deux grandes catégories : les récepteurs opsoniques, qui détectent des particules préalablement recouvertes d'opsonines (anticorps, protéines du complément) parmi eux figurent notamment les récepteurs Fcγ, capables de lier les IgG, ainsi que le récepteur du complément CR3, et les récepteurs non opsoniques qui assurent une reconnaissance directe des structures propres aux agents pathogènes ou des cellules en apoptose ; ils regroupent en particulier les récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR), comme les récepteurs de type lectine C (CLR) (Depierre et al., 2025).

Le tableau suivant présente les principaux récepteurs phagocytaires des monocytes, leurs ligands et leur rôle fonctionnel.

Tableau 2. Principaux récepteurs de reconnaissance et de signalisation exprimés par les monocytes humains.

Récepteur	Ligand principal	Expression préférentielle	Rôle fonctionnel
FcγRI (CD64)	IgG1 / IgG3 (haute affinité, $K_d \approx 10^{-9}$ M)	Monocytes classiques ; macrophages	Phagocytose opsonique ; destruction intracellulaire des pathogènes opsonisés.
TLR4 / MD-2	LPS (lipopolysaccharide) des bactéries Gram-négatif	Monocytes classiques et intermédiaires	Reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) ; activation de NF-κB et production d'IL-6, TNF-α.
SIRPα (CD172a)	CD47 (signal « ne pas manger »)	Tous sous-types de monocytes	Inhibition de la phagocytose des cellules du soi <i>via</i> recrutement de SHP-1/SHP-2 ; cible thérapeutique en immunothérapie anti-tumorale.

L'affinité de FcγRI est exprimée en constante de dissociation (K_d). Les ligands endogènes et microbiens sont distingués. PAMP, motif moléculaire associé aux pathogènes ; NF-κB, facteur nucléaire kappa B ; SHP-1/2, tyrosine phosphatases SH2-domaine.

1.2.5.4 La phagocytose au niveau moléculaire

La phagocytose est un processus cellulaire hautement régulé reposant sur des mécanismes moléculaires séquentiels (Groves et al., 2008). Tout commence par la reconnaissance de la particule cible, assurée par des récepteurs membranaires exprimés à la surface des monocytes. Selon la nature des ligands impliqués, cette reconnaissance peut être non-opsonique, par interaction directe avec les PAMPs, ou opsonique, via les immunoglobulines et les protéines du complément. Dans les deux cas, ces interactions constituent le signal déclencheur des cascades intracellulaires qui conduiront à la réorganisation du cytosquelette d'actine et à la formation du phagosome (Lafuente et al., 2020). Les principales voies impliquées dans ce

processus reposent sur la signalisation médiée par les récepteurs FcγR et CR3/Mac-1, ainsi que sur l'activation coordonnée des GTPases de la famille Rho et des phosphoinositides, lesquelles assurent les remaniements membranaires et cytosquelettiques indispensables à l'internalisation de la particule cible et à la maturation du phagosome (Mao and Finnemann, 2015; Thi and Reiner, 2012).

Du côté des voies non opsoniques, les TLRs jouent un rôle central. Contrairement aux voies opsoniques qui visent directement l'internalisation de la particule, les TLRs agissent principalement en amplifiant la réponse phagocytaire et inflammatoire, via la voie MyD88, le facteur NF-κB et la production de cytokines pro-inflammatoires, tout en stimulant par la voie TRIF la synthèse d'interférons de type I (Broad et al., 2007).

Les voies opsoniques, quant à elles, se distinguent par une activation plus directe et ciblée des mécanismes d'internalisation. La voie FcγR, initiée par la liaison des IgG opsonisant la particule, repose sur une cascade Src/Syk/PI3K/Rac1 qui aboutit à la polymérisation de l'actine et à la formation de la coupe phagocytaire. La voie du complément CR3/Mac-1, en revanche, contourne Syk et mobilise principalement RhoA pour envelopper progressivement la cible. Malgré ces différences moléculaires, les deux voies opsoniques convergent vers un même objectif : l'internalisation efficace de la particule (Acharya et al., 2019; Vandendriessche et al., 2021).

Il convient de noter que la phagocytose est un processus énergétiquement coûteux. Les monocytes, disposant d'un nombre limité de mitochondries par rapport aux macrophages, dépendent fortement de la glycolyse pour soutenir leurs besoins en ATP lors de la réponse antimicrobienne d'ATP (Webster et al., 2010).

1.3 Problématique et test d'hypothèse

Les monocytes sont des phagocytes mononucléés jouant un rôle primordial dans la reconnaissance, l'internalisation et la dégradation des agents pathogènes grâce à des mécanismes de phagocytose et de production de médiateurs inflammatoires. Cependant, l'activité fonctionnelle des monocytes, notamment leur capacité phagocytaire, dépend étroitement des conditions physiologiques dans lesquelles ils évoluent.

Par ailleurs, les érythrocytes, au-delà de leur rôle classique dans le transport des gaz, sont désormais reconnus comme des acteurs participant à la régulation immunitaire, capables d'influencer l'activation des cellules immunitaires circulantes, notamment les monocytes. Dans ce contexte, un déficit quantitatif en hémoglobine compromettant le transport gazeux érythrocytaire, est susceptible d'altérer l'efficacité de la phagocytose.

Dans cette optique, notre étude vise à explorer l'impact des globules rouges autologues présentant un déficit quantitatif en hémoglobine sur la fonction des monocytes.

But

Notre but est de montrer l'effet des globules rouges autologues présentant un déficit quantitatif de transport gazeux sur l'activité phagocytaire des monocytes humains.

Objectif

L'objectif de ce projet est d'évaluer l'impact des globules rouges autologues présentant un déficit quantitatif en hémoglobine sur la fonction des monocytes humains, notamment l'activité phagocytaire, évaluée par le test d'activité bactéricide.

2 Matériels et méthode

Confidentiel

3. Interprétation des résultats

Confidentiel

4. Discussion

Confidentiel

5. Conclusion et perspectives

Confidentiel

6. Références bibliographiques

1. Acharya, D., Li, X.R.L., Heineman, R.E.-S., Harrison, R.E., 2019. Complement Receptor-Mediated Phagocytosis Induces Proinflammatory Cytokine Production in Murine Macrophages. *Front Immunol* 10, 3049. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03049>
2. Ahmed, M.H., Ghatge, M.S., Safo, M.K., 2020. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Sub-cellular biochemistry* 94, 345. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_14
3. Aratani, Y., 2018. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 640, 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.01.004>
4. Aribi, M., Meziane, W., Habi, S., Boulatika, Y., Marchandin, H., Aymeric, J.-L., 2015. Macrophage Bactericidal Activities against *Staphylococcus aureus* Are Enhanced In Vivo by Selenium Supplementation in a Dose-Dependent Manner. *PLoS ONE* 10, e0135515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135515>
5. Austermann, J., Roth, J., Barczyk-Kahlert, K., 2022. The Good and the Bad: Monocytes' and Macrophages' Diverse Functions in Inflammation. *Cells* 11, 1979. <https://doi.org/10.3390/cells11121979>
6. Barshtein, G., Livshits, L., Gural, A., Arbell, D., Barkan, R., Pajic-Lijakovic, I., Yedgar, S., 2024. Hemoglobin Binding to the Red Blood Cell (RBC) Membrane Is Associated with Decreased Cell Deformability. *Int J Mol Sci* 25, 5814. <https://doi.org/10.3390/ijms25115814>
7. Bashore, A.C., Xue, C., Kim, E., Yan, H., Zhu, L.Y., Pan, H., Kissner, M., Ross, L.S., Zhang, H., Li, M., Reilly, M.P., 2024. Monocyte Single-Cell Multimodal Profiling in Cardiovascular Disease Risk States. *Circulation Research* 135, 685–700. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.324457>
8. Blander, J.M., 2023. Different routes of MHC-I delivery to phagosomes and their consequences to CD8 T cell immunity. *Semin Immunol* 66, 101713. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101713>
9. Bozza, M.T., Jeney, V., 2020. Pro-inflammatory Actions of Heme and Other Hemoglobin-Derived DAMPs. *Front. Immunol.* 11, 1323. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01323>
10. Broad, A., Kirby, J.A., Jones, D.E.J., Applied Immunology and Transplantation Research Group, 2007. Toll-like receptor interactions: tolerance of MyD88-dependent cytokines but enhancement of MyD88-independent interferon-beta production. *Immunology* 120, 103–111. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02485.x>
11. Brunori, M., Miele, A.E., 2023. Modulation of Allosteric Control and Evolution of Hemoglobin. *Biomolecules* 13, 572. <https://doi.org/10.3390/biom13030572>
12. Buttari, B., Profumo, E., Riganò, R., 2015. Crosstalk between Red Blood Cells and the Immune System and Its Impact on Atherosclerosis. *BioMed Research International* 2015, 616834. <https://doi.org/10.1155/2015/616834>
13. Cambos, M., Scorza, T., 2010. Robust erythrophagocytosis leads to macrophage apoptosis via a hemin-mediated redox imbalance: role in hemolytic disorders. *Journal of Leukocyte Biology* 89, 159–171. <https://doi.org/10.1189/jlb.0510249>
14. Cervellera, C.F., Mazziotta, C., Di Mauro, G., Iaquina, M.R., Mazzoni, E., Torreggiani, E., Tognon, M., Martini, F., Rotondo, J.C., 2023. Immortalized erythroid cells as a novel frontier for in vitro blood production: current approaches and potential clinical application. *Stem Cell Res Ther* 14, 139. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03367-8>

15. Cha, H.J., 2024. Erythropoiesis: insights from a genomic perspective. *Exp Mol Med* 56, 2099–2104. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01311-1>
16. Chiu, S., Bharat, A., 2016. Role of monocytes and macrophages in regulating immune response following lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 21, 239–245. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000313>
17. Cline, M.J., Lehrer, R.I., 1968. Phagocytosis by Human Monocytes. *Blood* 32, 423–435. <https://doi.org/10.1182/blood.V32.3.423.423>
18. Cormican, S., Griffin, M.D., 2020. Human Monocyte Subset Distinctions and Function: Insights From Gene Expression Analysis. *Front Immunol* 11, 1070. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01070>
19. Dahmani, Z., Addou-Klouche, L., Gizard, F., Dahou, S., Messaoud, A., Chahinez Djebri, N., Benaissi, M.I., Mostefaoui, M., Terbeche, H., Nouari, W., Miliani, M., Lefranc, G., Fernandez, A., Lamb, N.J., Aribi, M., 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, e0240982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240982>
20. Dahou, S., Smahi, M.C.-E., Nouari, W., Dahmani, Z., Benmansour, S., Ysmail-Dahlouk, L., Miliani, M., Yebdri, F., Fakir, N., Laoufi, M.Y., Chaib-Draa, M., Tourabi, A., Aribi, M., 2021. L-Threoascorbic 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, 107476. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107476>
21. Dale, D.C., Boxer, L., Liles, W.C., 2008. The phagocytes: neutrophils and monocytes. *Blood* 112, 935–945. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-077917>
22. Das, A., Sinha, M., Datta, S., Abas, M., Chaffee, S., Sen, C.K., Roy, S., 2015. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration. *Am J Pathol* 185, 2596–2606. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.06.001>
23. Dash, S.P., Gupta, S., Sarangi, P.P., 2024. Monocytes and macrophages: Origin, homing, differentiation, and functionality during inflammation. *Heliyon* 10, e29686. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29686>
24. De Back, D.Z., Kostova, E.B., Van Kraaij, M., Van Den Berg, T.K., Van Bruggen, R., 2014. Of macrophages and red blood cells; a complex love story. *Front. Physiol.* 5. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00009>
25. Depierre, M., Pompili, C., Niedergang, F., 2025. Phagocytosis at a glance. *J Cell Sci* 138, jcs263833. <https://doi.org/10.1242/jcs.263833>
26. Dobkin, J., Mangalmurti, N.S., 2022. Immunomodulatory roles of red blood cells. *Curr Opin Hematol* 29, 306–309. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000734>
27. Doyle, J., Cooper, J.S., 2026. Physiology, Carbon Dioxide Transport, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
28. Dzierzak, E., Philipsen, S., 2013. Erythropoiesis: development and differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3, a011601. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011601>
29. Edwards, A.M., Massey, R.C., 2011. Invasion of Human Cells by a Bacterial Pathogen. *Journal of Visualized Experiments (JoVE)* e2693. <https://doi.org/10.3791/2693>
30. Elguero, J.E., Liu, G., Tiemeyer, K., Bandyadka, S., Gandevia, H., Duro, L., Yan, Z., McCall, K., 2023. Defective phagocytosis leads to neurodegeneration through systemic increased innate immune signaling. *iScience* 26, 108052. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108052>

31. Espinoza, V.E., Emmady, P.D., 2025. Histology, Monocytes, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
32. Feng, S., Yang, Y., Liu, Z., Chen, W., Du, C., Hu, G., Yu, S., Song, P., Miao, J., 2022. Intracellular bacteriolysis contributes to pathogenicity of *Staphylococcus aureus* by exacerbating AIM2-mediated inflammation and necroptosis. *Virulence* 13, 1684–1696. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2127209>
33. Fischer, S., Olsen, K.W., Nam, K., Karplus, M., 2011. Unsuspected pathway of the allosteric transition in hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 5608–5613. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011995108>
34. Fu, Z., Hao, X., Gao, W., Wang, Q., 2025. Research progress in RBC alloimmunization. *Front. Immunol.* 16, 1677581. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1677581>
35. Giri, A., Tamgadge, S., 2025. Red Blood Cells in Health and Disease. *J Microsc Ultrastruct* 13, 130–136. https://doi.org/10.4103/jmau.jmau_70_23
36. Gordon, S., Taylor, P.R., 2005. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 5, 953–964. <https://doi.org/10.1038/nri1733>
37. Graham, D.B., Becker, C.E., Doan, A., Goel, G., Villablanca, E.J., Knights, D., Mok, A., Ng, A.C.Y., Doench, J.G., Root, D.E., Clish, C.B., Xavier, R.J., 2015. Functional genomics identifies negative regulatory nodes controlling phagocyte oxidative burst. *Nat Commun* 6, 7838. <https://doi.org/10.1038/ncomms8838>
38. Groves, E., Dart, A.E., Covarelli, V., Caron, E., 2008. Molecular mechanisms of phagocytic uptake in mammalian cells. *Cell. Mol. Life Sci.* 65, 1957–1976. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7578-4>
39. Gwozdzinski, K., Pieniazek, A., Gwozdzinski, L., 2026. Red Blood Cells in Normal and Pathological States: Redox Reactions of Hemoglobin. *Molecules* 31, 444. <https://doi.org/10.3390/molecules31030444>
40. Hadjidj, Z., Messali, R., Aribi, M., 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, 6–17. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.02.002>
41. Hand, W.L., King-Thompson, N.L., 1983. Effect of erythrocyte ingestion on macrophage antibacterial function. *Infect Immun* 40, 917–923. <https://doi.org/10.1128/iai.40.3.917-923.1983>
42. Huber, R., Pietsch, D., Günther, J., Welz, B., Vogt, N., Brand, K., 2014. Regulation of monocyte differentiation by specific signaling modules and associated transcription factor networks. *Cell Mol Life Sci* 71, 63–92. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1322-4>
43. Jahraus, A., Egeberg, M., Hinner, B., Habermann, A., Sackman, E., Pralle, A., Faulstich, H., Rybin, V., Defacque, H., Griffiths, G., 2001. ATP-dependent Membrane Assembly of F-Actin Facilitates Membrane Fusion. *MBoC* 12, 155–170. <https://doi.org/10.1091/mbc.12.1.155>
44. Jakubzick, C.V., Randolph, G.J., Henson, P.M., 2017. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions. *Nat Rev Immunol* 17, 349–362. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.28>
45. Kapellos, T.S., Bonaguro, L., Gemünd, I., Reusch, N., Saglam, A., Hinkley, E.R., Schultze, J.L., 2019. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front. Immunol.* 10, 2035. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02035>
46. Kozlov, S., Riazantseva, T., Melnikov, I., Okhota, S., Vasenkova, V., Saburova, O., Avtaeva, Y., Guria, K., Prokofieva, L., Gabbasov, Z., 2025. Monocytes/Macrophages

- and Atherogenesis. *International Journal of Molecular Sciences* 26, 10962. <https://doi.org/10.3390/ijms262210962>
47. Kubica, M., Guzik, K., Koziel, J., Zarebski, M., Richter, W., Gajkowska, B., Golda, A., Maciag-Gudowska, A., Brix, K., Shaw, L., Foster, T., Potempa, J., 2008a. A Potential New Pathway for *Staphylococcus aureus* Dissemination: The Silent Survival of *S. aureus* Phagocytosed by Human Monocyte-Derived Macrophages. *PLoS ONE* 3, e1409. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001409>
48. Kubica, M., Guzik, K., Koziel, J., Zarebski, M., Richter, W., Gajkowska, B., Golda, A., Maciag-Gudowska, A., Brix, K., Shaw, L., Foster, T., Potempa, J., 2008b. A potential new pathway for *Staphylococcus aureus* dissemination: the silent survival of *S. aureus* phagocytosed by human monocyte-derived macrophages. *PLoS One* 3, e1409. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001409>
49. Kuhn, V., Diederich, L., Keller, T.C.S., Kramer, C.M., Lückstädt, W., Panknin, C., Suvorava, T., Isakson, B.E., Kelm, M., Cortese-Krott, M.M., 2017. Red Blood Cell Function and Dysfunction: Redox Regulation, Nitric Oxide Metabolism, Anemia. *Antioxid Redox Signal* 26, 718–742. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6954>
50. Kumar, S.D., Ghosh, J., Ghosh, S., Eswarappa, S.M., 2025. Emerging concepts in the molecular cell biology and functions of mammalian erythrocytes. *Journal of Biological Chemistry* 301, 108331. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.108331>
51. Lafuente, E.M., Niedergang, F., Rosales, C., 2020. Editorial: Phagocytosis: Molecular Mechanisms and Physiological Implications. *Front Immunol* 11, 586918. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.586918>
52. Lam, L.K. Metthew, Murphy, S., Kokkinaki, D., Venosa, A., Sherrill-Mix, S., Casu, C., Rivella, S., Weiner, A., Park, J., Shin, S., Vaughan, A., Hahn, B.H., Odom John, A.R., Meyer, N.J., Hunter, C.A., Worthen, G.S., Mangalmurti, N.S., 2021. DNA binding to TLR9 expressed by red blood cells promotes innate immune activation and anemia. *Sci Transl Med* 13, eabj1008. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj1008>
53. Lam, L. K. Metthew, Reilly, J.P., Rux, A.H., Murphy, S.J., Kuri-Cervantes, L., Weisman, A.R., Ittner, C.A.G., Pampena, M.B., Betts, M.R., Wherry, E.J., Song, W.-C., Lambris, J.D., Meyer, N.J., Cines, D.B., Mangalmurti, N.S., 2021. Erythrocytes identify complement activation in patients with COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 321, L485–L489. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00231.2021>
54. Leeper-Woodford, S.K., Mills, J.W., 1992. Phagocytosis and ATP Levels in Alveolar Macrophages during Acute Hypoxia. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 6, 326–334. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb/6.3.326>
55. Li, C., Xiao, M., Geng, S., Wang, Y., Zeng, L., Lai, P., Gong, Y., Chen, X., 2024. . *Front Immunol* 15, 1405249. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1405249>
56. Liu, L., Hou, K., Lin, S., Di, Y., Zhuang, Z., Zeng, Z., Sun, Y., Ji, C., Huang, C., Xiong, R., 2025. Hemoglobin based oxygen carrier and its application in biomedicine. *Coordination Chemistry Reviews* 532, 216508. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2025.216508>
57. Lizcano, A., Secundino, I., Döhrmann, S., Corriden, R., Rohena, C., Diaz, S., Ghosh, P., Deng, L., Nizet, V., Varki, A., 2017. Erythrocyte sialoglycoproteins engage Siglec-9 on neutrophils to suppress activation. *Blood* 129, 3100–3110. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-751636>
58. Longeville, S., Stingaciu, L.-R., 2017. Hemoglobin diffusion and the dynamics of oxygen capture by red blood cells. *Sci Rep* 7, 10448. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09146-9>
59. Malte, H., Lykkeboe, G., Wang, T., 2021. The magnitude of the Bohr effect profoundly influences the shape and position of the blood oxygen equilibrium curve.

- Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology 254, 110880. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2020.110880>
60. Mao, Y., Finnemann, S.C., 2015. Regulation of phagocytosis by Rho GTPases. *Small GTPases* 6, 89–99. <https://doi.org/10.4161/21541248.2014.989785>
 61. Naiff, P.F., Kuckelhaus, S.A., Couto, S., Oliveira, M., Santiago, L.M., Cascaes, A.C., Silva, L.F., Oliveira, L.A., Grisi, D.C., Carneiro, V.M., Guimarães, M. do C.M., 2021. Phagocytic activity of monocytes and neutrophils in patients with periodontitis, whether or not associated to type 2 diabetes. *Acta Odontol Latinoam* 34, 201–213. <https://doi.org/10.54589/aol.34/3/201>
 62. Naqvi, I., Giroux, N., Olson, L., Morrison, S.A., Llanga, T., Akinade, T.O., Zhu, Y., Zhong, Y., Bose, S., Arvai, S., Abramson, K., Chen, L., Que, L., Kraft, B., Shen, X., Lee, J., Leong, K.W., Nair, S.K., Sullenger, B., 2022. DAMPs/PAMPs induce monocytic TLR activation and tolerance in COVID-19 patients; nucleic acid binding scavengers can counteract such TLR agonists. *Biomaterials* 283, 121393. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121393>
 63. Nauseef, W.M., 2019. The phagocyte NOX2 NADPH oxidase in microbial killing and cell signaling. *Curr Opin Immunol* 60, 130–140. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.05.006>
 64. Niu, C., Zhang, J., 2024. Immunoregulation role of the erythroid cells. *Front. Immunol.* 15, 1466669. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1466669>
 65. Nouari, W., Ysmail-Dahlouk, L., Aribi, M., 2016. Vitamin D3 enhances bactericidal activity of macrophage against *Pseudomonas aeruginosa*. *International Immunopharmacology* 30, 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.11.033>
 66. Olivier, M., Van Den Ham, K., Shio, M.T., Kassa, F.A., Fougeray, S., 2014. Malarial pigment hemozoin and the innate inflammatory response. *Front Immunol* 5, 25. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00025>
 67. Palis, J., 2024. Erythropoiesis in the mammalian embryo. *Experimental Hematology* 136, 104283. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2024.104283>
 68. Parihar, A., Eubank, T.D., Doseff, A.I., 2010. Monocytes and macrophages regulate immunity through dynamic networks of survival and cell death. *J Innate Immun* 2, 204–215. <https://doi.org/10.1159/000296507>
 69. Pittman, R.N., 2011. Oxygen Transport in Normal and Pathological Situations: Defects and Compensations, in: *Regulation of Tissue Oxygenation*. Morgan & Claypool Life Sciences.
 70. Płóciennikowska, A., Hromada-Judycka, A., Borzęcka, K., Kwiatkowska, K., 2014. Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci* 72, 557–581. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1762-5>
 71. Pretini, V., Koenen, M.H., Kaestner, L., Fens, M.H.A.M., Schiffelers, R.M., Bartels, M., Van Wijk, R., 2019. Red Blood Cells: Chasing Interactions. *Front Physiol* 10, 945. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00945>
 72. Prudinnik, D.S., Kussanova, A., Vorobjev, I.A., Tikhonov, A., Ataullakhanov, F.I., Barteneva, N.S., 2024. Deformability of Heterogeneous Red Blood Cells in Aging and Related Pathologies. *Aging Dis* 16, 1242–1264. <https://doi.org/10.14336/AD.2024.0526>
 73. Raichvarg, D., Guenounou, M., Zenou, M., 1981. Phagocytose et mécanismes bactéricides du polynucléaire neutrophile. *Médecine et Maladies Infectieuses* 11, 581–587. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(81\)80044-3](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(81)80044-3)
 74. Ren, Y., Yan, C., Yang, H., 2023. Erythrocytes: Member of the immune system that should not be ignored. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 187, 104039. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104039>

75. Rhodes, C.E., Denault, D., Varacallo, M.A., 2026. Physiology, Oxygen Transport, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
76. Riazanski, V., Sui, Z., Nelson, D.J., 2020. Kinetic Separation of Oxidative and Non-oxidative Metabolism in Single Phagosomes from Alveolar Macrophages: Impact on Bacterial Killing. *iScience* 23, 101759. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101759>
77. Risso, A., Antonutto, G., 2025. Red Blood Cells and Their Immunoregulatory Role. *Med Princ Pract* 34, 505–508. <https://doi.org/10.1159/000547047>
78. Rogers, S., Doctor, A., 2020. Red Blood Cell Dysfunction in Critical Illness. *Crit Care Clin* 36, 267–292. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.008>
79. Rosales, C., Uribe-Querol, E., 2017. Phagocytosis: A Fundamental Process in Immunity. *Biomed Res Int* 2017, 9042851. <https://doi.org/10.1155/2017/9042851>
80. Salgado, M.M., Pignatari, A.C.C., Bellinati-Pires, R., 2004. Phagocytosis and killing of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by human neutrophils and monocytes. *Braz J Infect Dis* 8. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702004000100005>
81. Schwarzer, E., Turrini, F., Ulliers, D., Giribaldi, G., Ginsburg, H., Arese, P., 1992. Impairment of macrophage functions after ingestion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes or isolated malarial pigment. *J Exp Med* 176, 1033–1041. <https://doi.org/10.1084/jem.176.4.1033>
82. Skorokhod, O.A., Barrera, V., Heller, R., Carta, F., Turrini, F., Arese, P., Schwarzer, E., 2014. Malarial pigment hemozoin impairs chemotactic motility and transendothelial migration of monocytes via 4-hydroxynonenal. *Free Radic Biol Med* 75, 210–221. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.004>
83. Stevens-Hernandez, C.J., Bruce, L.J., 2022. Reticulocyte Maturation. *Membranes* 12, 311. <https://doi.org/10.3390/membranes12030311>
84. Thi, E.P., Reiner, N.E., 2012. Phosphatidylinositol 3-kinases and their roles in phagosome maturation. *Journal of Leukocyte Biology* 92, 553–566. <https://doi.org/10.1189/jlb.0212053>
85. Țocu, G., Ștefănescu, B.I., Stavăr Matei, L., Țocu, L., 2025. Phagocyte NADPH Oxidase NOX2-Derived Reactive Oxygen Species in Antimicrobial Defense: Mechanisms, Regulation, and Therapeutic Potential-A Narrative Review. *Antioxidants (Basel)* 15, 55. <https://doi.org/10.3390/antiox15010055>
86. Turpin, C., Catan, A., Meilhac, O., Bourdon, E., Canonne-Hergaux, F., Rondeau, P., 2021. Erythrocytes: Central Actors in Multiple Scenes of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 22, 5843. <https://doi.org/10.3390/ijms22115843>
87. Underhill, D.M., Goodridge, H.S., 2012. Information processing during phagocytosis. *Nat Rev Immunol* 12, 492–502. <https://doi.org/10.1038/nri3244>
88. Uribe-Querol, E., Rosales, C., 2020. Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. *Front. Immunol.* 11, 1066. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01066>
89. Vandendriessche, S., Cambier, S., Proost, P., Marques, P.E., 2021. Complement Receptors and Their Role in Leukocyte Recruitment and Phagocytosis. *Front Cell Dev Biol* 9, 624025. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.624025>
90. Webster, S.J., Daigneault, M., Bewley, M.A., Preston, J.A., Marriott, H.M., Walmsley, S.R., Read, R.C., Whyte, M.K.B., Dockrell, D.H., 2010. Distinct Cell Death Programs in Monocytes Regulate Innate Responses Following Challenge with Common Causes of Invasive Bacterial Disease. *The Journal of Immunology* 185, 2968–2979. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000805>
91. Wiener, E., 2003. Impaired Phagocyte Antibacterial Effector Functions in β -thalassemia: A Likely Factor in the Increased Susceptibility to Bacterial Infections. *Hematology* 8, 35–40. <https://doi.org/10.1080/1024533031000081414>

92. Wolf, A.A., Yáñez, A., Barman, P.K., Goodridge, H.S., 2019. The Ontogeny of Monocyte Subsets. *Front Immunol* 10, 1642. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01642>
93. Yang, J., Zhang, L., Yu, C., Yang, X.-F., Wang, H., 2014. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomark Res* 2, 1. <https://doi.org/10.1186/2050-7771-2-1>
94. Yuan, Y., Tam, M.F., Simplaceanu, V., Ho, C., 2015. New look at hemoglobin allostery. *Chem Rev* 115, 1702–1724. <https://doi.org/10.1021/cr500495x>
95. Zhang, X., Lin, Y., Xin, J., Zhang, Y., Yang, K., Luo, Y., Wang, B., 2024. Red blood cells in biology and translational medicine: natural vehicle inspires new biomedical applications. *Theranostics* 14, 220–248. <https://doi.org/10.7150/thno.87425>