



TLEMCEN
Numéro d'ordre : _____



UNIVERSITY OF TLEMCEN – ABOU-BEKR BELKAID
SNV-STU FACULTY – BIOLOGY DEPARTMENT
LABORATORY OF APPLIED MOLECULAR BIOLOGY AND
IMMUNOLOGY – BIOMOLIM

THÈSE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

Master en Sciences Biologiques

Spécialisation en

Immunologie

Présenté par :

Hamel Ali

Thème

Viabilité et statut redox des monocytes mis en contact avec des globules rouges présentant une faible capacité de transport d'oxygène.

Sous la direction du professeur Mourad ARIBI

Jury

Pr. Smahi Mohammed	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie	Présidente
Pr. Mourad ARIBI	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie	Directeur de thèse
Dr. Hadjidj Zineb	MCB	Université de Tlemcen, Algérie	Examinatrice

14 juin 2026



TLEMCEN
Numéro d'ordre : _____



UNIVERSITY OF TLEMCEN – ABOU-BEKR BELKAID
SNV-STU FACULTY – BIOLOGY DEPARTMENT
LABORATORY OF APPLIED MOLECULAR BIOLOGY AND
IMMUNOLOGY – BIOMOLIM

THÈSE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

Master en Sciences Biologiques

Spécialisation en

Immunologie

Présenté par :

Hamel Ali

Thème

Viabilité et statut redox des monocytes mis en contact avec des globules rouges présentant une faible capacité de transport d'oxygène.

Sous la direction du professeur Mourad ARIBI

Jury

Pr. Smahi Mohammed	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie	Présidente
Pr. Mourad ARIBI	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie	Directeur de thèse
Dr. Hadjidj Zineb	MCB	Université de Tlemcen, Algérie	Examinatrice

14 juin 2026

Acknowledgments

Je rends tout d'abord grâce à Dieu pour la force, la patience et la persévérance qu'Il m'a accordées tout au long de ce parcours.

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude, en premier lieu, à mon encadrant, le Professeur **ARIBI Mourad**, pour m'avoir fait l'honneur de superviser ce travail de Master en Immunologie. Je le remercie sincèrement pour sa précieuse guidance, son soutien constant, sa confiance et son expertise éclairée tout au long de l'élaboration de ce mémoire. Son mentorat attentif et ses conseils avisés ont constitué une pierre angulaire de mon parcours académique.

J'adresse mes remerciements les plus sincères à **Zoudji Souad** et **Benarradj Houria** pour leur assistance technique rigoureuse et son engagement constant. Son expertise a représenté un soutien inestimable dans la réalisation de ce travail.

J'exprime également ma profonde gratitude à l'ensemble des membres du laboratoire BIOMOLIM, et plus particulièrement aux doctorants **Dounia Sedjai**, **Nour Elhouda Bendjeff**, **Hichem Zerrouk**, **Soumeya Benamar** pour leur disponibilité, leur bienveillance et leur soutien tout au long de cette expérience. Également mes collègues de l'équipe BIOMOLIM avec qui j'ai eu le plaisir de collaborer, leur soutien, et leur bienveillance ont grandement contribué à la réussite de cette expérience.

Je remercie du fond du cœur ma famille, pour son soutien inconditionnel tout au long de mon parcours. Votre patience, votre confiance et vos encouragements ont été des piliers essentiels qui m'ont porté jusqu'à cette étape.

Table des matières

RÉSUMÉ	i
ABSTRACT	ii
ملخص	iii
Liste des abréviations	iv
Liste des figures	v
Liste des tableaux	vi
Introduction	1
I. Revue de la littérature	3
1. Les globules rouges	3
1.1 Architecture de la membrane érythrocytaire.....	3
1.2 Érythropoïèse	6
1.2.1 L'érythropoïèse primitive	7
1.2.2 L'érythropoïèse définitive.....	8
1.2.3 L'érythrophagocytose	10
1.3 Fonction de l'hémoglobine dans les érythrocytes : transport de l'oxygène et homéostasie physiologique globale.....	11
1.4 Fonctions immunitaires des globules rouges dans l'homéostasie et l'inflammation	13
2. Monocyte.....	13
2.1 Monocytes dans l'immunité	13
2.2 Ontogénie et phénotypes des monocytes	15
2.2.1 Ontogénie des monocytes.....	15
2.2.2 Phénotypes des monocytes.....	17
2.3 Plasticité et dynamique des monocytes dans la réponse innée	18
2.4 Régulation immunométabolique et mitochondriale de la viabilité des monocytes	20
3. La signalisation redox dans les monocytes	21

3.1	Le peroxyde d'hydrogène comme molécule de signalisation redox dans la fonction des cellules immunitaires	22
3.2	Le stress oxydatif	22
3.3	Homéostasie redox et régulation inflammatoire médiées par la catalase dans les monocytes.....	23
3.4	La régulation redox par la catalase orchestre le métabolisme mitochondrial et la viabilité des monocytes	23
4.	Problématique et test d'hypothèse :	25
	Objectifs :	25
	But :	25
II.	Matériel et méthodes	26
III.	Interprétation des résultats.....	27
IV.	Discussion	28
V.	Conclusion et Perspectives	29
VI.	Déclaration éthique.....	30
Références		31

RÉSUMÉ

Introduction : Les globules rouges (GR) sont de plus en plus reconnus comme des régulateurs actifs de l'homéostasie immunitaire innée, au-delà de leur rôle classique dans le transport de l'oxygène. Les altérations de la teneur en hémoglobine et de la capacité de transport de l'oxygène peuvent influencer les fonctions immunomodulatrices des GR et affecter la survie des cellules immunitaires. Cette étude a évalué l'impact de globules rouges déficients en hémoglobine, présentant une faible capacité de transport de l'oxygène, sur la viabilité et le statut redox des monocytes humains.

Matériel et méthodes : Les cellules mononucléées du sang périphérique et les globules rouges autologues ont été isolés à partir de donneurs humains présentant un faible taux d'hémoglobine. Les monocytes ont été stimulés ou non par du lipopolysaccharide, puis co-cultivés pendant 24 heures avec des globules rouges autologues déficients en hémoglobine. Quatre groupes expérimentaux ont été constitués : MO/LPS⁻/Hb⁻, MO/LPS⁺/Hb⁻, MO/LPS⁻/Hb⁺, et MO/LPS⁺/Hb⁺. La viabilité cellulaire a été évaluée par le test MTT, tandis que l'activité de la catalase a été mesurée comme biomarqueur du statut redox et de la protection antioxydante.

Résultats : Les globules rouges déficients en hémoglobine ont significativement amélioré la viabilité des monocytes, comme en témoigne la diminution de la nécrose monocyttaire dans les groupes traités par les GR, en particulier sous stimulation par le LPS (ANOVA, $p = 0,0087$). En revanche, l'activité de la catalase est demeurée inchangée dans l'ensemble des conditions expérimentales ($p = 0,6875$), indiquant le maintien de l'homéostasie redox malgré la réduction de la capacité de transport de l'oxygène des globules rouges.

Conclusion : Les globules rouges humains présentant une faible capacité de transport de l'oxygène secondaire à une déficience en hémoglobine modulent la viabilité des monocytes sans induire de stress oxydatif majeur ni d'altération des défenses antioxydantes dépendantes de la catalase. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'identifier les voies moléculaires impliquées dans la communication entre les globules rouges et les monocytes dans les conditions associées à une altération du transport de l'oxygène.

Mots clés : Globules rouges, Monocytes, Déficience en hémoglobine, Viabilité cellulaire, Homéostasie redox, Stress oxydatif

ABSTRACT

Introduction: Red blood cells (RBCs) are increasingly recognized as active regulators of innate immune homeostasis beyond their canonical role in oxygen transport. Alterations in hemoglobin content and oxygen-carrying capacity may influence RBC-mediated immunomodulatory functions and affect the survival of immune cells. This study investigated the impact of hemoglobin-deficient RBCs exhibiting reduced oxygen-carrying capacity on the viability and redox status of human monocytes.

Materials and Methods: Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and autologous red blood cells (RBCs) were isolated from human donors with low hemoglobin levels. Monocytes were stimulated or not with lipopolysaccharide (LPS) and subsequently co-cultured for 24 hours with autologous hemoglobin-deficient RBCs. Four experimental groups were established: MO/LPS⁻/Hb⁻, MO/LPS⁺/Hb⁻, MO/LPS⁻/Hb⁺, and MO/LPS⁺/Hb⁺. Cell viability was assessed using the MTT assay, while catalase activity was measured as a biomarker of redox status and antioxidant protection.

Results: Hemoglobin-deficient RBCs significantly improved monocyte viability, as evidenced by reduced monocyte necrosis in RBC-treated groups, particularly under LPS stimulation (ANOVA, $p = 0.0087$). In contrast, catalase activity remained unchanged across all experimental conditions ($p = 0.6875$), indicating preserved redox homeostasis despite reduced RBC oxygen-carrying capacity.

Conclusion: Human RBCs with low oxygen-carrying capacity secondary to hemoglobin deficiency modulate monocyte viability without inducing overt oxidative stress or disruption of catalase-dependent antioxidant defenses. These findings support the emerging concept that erythrocytes contribute to the regulation of innate immune cell survival through immunometabolic and redox-sensitive mechanisms. Further investigations are warranted to elucidate the molecular pathways underlying RBC–monocyte communication in conditions associated with impaired oxygen transport.

Keywords: Red blood cells, Monocytes, Hemoglobin deficiency, Cell viability, Redox homeostasis, Oxidative stress

ملخص

المقدمة: لم تعد كريات الدم الحمراء تُعدّ مجرد ناقلات للأكسجين، بل بات يُنظر إليها بشكل متزايد باعتبارها عناصر فاعلة في تنظيم التوازن المناعي الفطري. ويمكن أن تؤثر التغيرات في محتوى الهيموغلوبين وقدرة حمل الأكسجين على الخصائص المناعية التنظيمية لهذه الخلايا وعلى بقاء الخلايا المناعية ووظائفها. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم تأثير كريات الدم الحمراء منخفضة الهيموغلوبين، ذات القدرة المحدودة على نقل الأكسجين، على حيوية الوحيدات (Monocytes) والحالة الأكسدية-الاختزالية لديها.

المواد والطرق: تم عزل الخلايا أحادية النواة من الدم المحيطي (PBMCs) وكريات الدم الحمراء الذاتية من متبرعين بشريين يعانون من انخفاض مستويات الهيموغلوبين. حُوِّزَت الوحيدات أو تُركت دون تحفيز باستخدام الليبوبوليسكريد (LPS)، ثم زُرعت بالمشاركة لمدة 24 ساعة مع كريات دم حمراء ذاتية تعاني من نقص الهيموغلوبين. تم إنشاء أربع مجموعات تجريبية: $MO/LPS^-/Hb^-$ ، $MO/LPS^+/Hb^-$ ، $MO/LPS^-/Hb^+$ ، $MO/LPS^+/Hb^+$. تم تقييم حيوية الخلايا باستخدام اختبار MTT، بينما تم قياس نشاط إنزيم الكاتالاز كمؤشر حيوي للحالة الأكسدية-الاختزالية والحماية المضادة للأكسدة.

النتائج: أدت كريات الدم الحمراء منخفضة الهيموغلوبين إلى تحسين حيوية الوحيدات بشكل ملحوظ، كما يتضح من انخفاض نسبة النخر الخلوي في المجموعات المعالجة بكريات الدم الحمراء، وخاصةً في ظل التحفيز بالليبوبوليسكريد (LPS) ($p = 0.0087$, ANOVA). في المقابل، بقي نشاط إنزيم الكاتالاز دون تغيير يُذكر في جميع الظروف التجريبية ($p = 0.6875$)، مما يشير إلى الحفاظ على الاتزان الأكسدي-الاختزالي رغم انخفاض قدرة كريات الدم الحمراء على نقل الأكسجين.

الخلاصة: تؤثر كريات الدم الحمراء البشرية منخفضة القدرة على نقل الأكسجين نتيجة نقص الهيموغلوبين في حيوية الوحيدات دون إحداث إجهاد تأكسدي شديد أو اضطراب في الدفاعات المضادة للأكسدة المعتمدة على إنزيم الكاتالاز. وتدعم هذه النتائج المفهوم المتنامي الذي يعتبر كريات الدم الحمراء عناصر منظمة لبقاء خلايا المناعة الفطرية من خلال آليات تعتمد على المناعة الأيضية وتنظيم التوازن الأكسدي-الاختزالي. وتبقى هناك حاجة إلى دراسات إضافية لتحديد المسارات الجزيئية المسؤولة عن التواصل بين كريات الدم الحمراء والوحيدات في الحالات المرتبطة بضعف قدرة نقل الأكسجين.

الكلمات المفتاحية: خلايا الدم الحمراء، الخلايا الوحيدة، نقص الهيموغلوبين، حيوية الخلايا، التوازن التأكسدي والاختزالي، الإجهاد التأكسدي.

Liste des abréviations

- **ACKR1 (DARC)** : Récepteur atypique des chimiokines
- **AE1 (SLC4A1)** : Échangeur d'anions 1
- **ANOVA** : Analyse de la variance
- **ATP** : Adénosine triphosphate
- **CAT** : Catalase
- **CD14** : Cluster de différenciation 14
- **CD16** : Cluster de différenciation 16
- **CD35 (CR1)** : Récepteur du complément 1
- **CD47** : Glycoprotéine immunorégulatrice
- **CD55 (DAF)** : Facteur accélérant la décroissance du complément
- **CD59** : Protectine
- **CD86** : Molécule de co-stimulation CD86
- **CMP** : Progéniteur myéloïde commun
- **CO₂** : Dioxyde de carbone
- **CR1** : Récepteur du complément 1
- **CX3CR1** : Récepteur de chimiokine CX3C 1
- **DAF (CD55)** : Facteur accélérant la décroissance du complément
- **DAMP** : Motifs moléculaires associés aux dommages
- **DMEM** : Milieu de Eagle modifié de Dulbecco
- **DMSO** : Diméthylsulfoxyde
- **GMP** : Progéniteur granulocyte-monocyte
- **GR** : Globules rouges
- **H₂O₂** : Peroxyde d'hydrogène
- **Hb** : Hémoglobine
- **HLA-DR** : Antigène leucocytaire humain de classe II (DR)
- **HSPCs** : Cellules souches et progénitrices hématopoïétiques
- **IL-10** : Interleukine 10
- **IL-1β** : Interleukine 1 bêta
- **IL-6** : Interleukine 6
- **LPS** : Lipopolysaccharide
- **MAC** : Complexe d'attaque membranaire
- **MAPK** : Protéine kinase activée par les mitogènes
- **MDP** : Progéniteur monocyte–cellule dendritique
- **MO** : Monocytes
- **mtROS** : Espèces réactives de l'oxygène mitochondriales
- **MTT** : Bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium
- **NAD⁺ / NADH** : Nicotinamide adénine dinucléotide (forme oxydée / réduite)
- **NF-κB** : Facteur nucléaire kappa B
- **NO** : Monoxyde d'azote
- **O₂⁻** : Anion superoxyde
- **O₂** : Oxygène
- **OXPHOS** : Phosphorylation oxydative
- **PAMP** : Motifs moléculaires associés aux pathogènes
- **PBMC** : Cellules mononucléées du sang périphérique
- **PBS** : Solution saline tamponnée au phosphate
- **PI3K/AKT** : Phosphoinositide 3-kinase / Protéine kinase B
- **PRR** : Récepteurs de reconnaissance de motifs
- **RNS** : Espèces réactives de l'azote
- **ROS** : Espèces réactives de l'oxygène
- **SEM** : Erreur standard de la moyenne
- **TBET** : Test d'exclusion au bleu de trypan
- **TCA** : Cycle de l'acide tricarboxylique (cycle de Krebs)
- **TiOSO₄** : Sulfate de titanyle
- **TLR9** : Récepteur de type Toll 9
- **TNF-α** : Facteur de nécrose tumorale alpha
- **Tris-HCl** : Tris (hydroxyméthyl)aminométhane chlorhydrate

Liste des figures

Figure 1.1 : Organisation structurale de la membrane et du cytosquelette de l'érythrocyte	4
Figure 1.2 : Étapes de l'érythropoïèse et de la maturation des globules rouges.....	6
Figure 1.3 : Érythropoïèse primitive dans le sac vitellin et maturation précoce des érythroblastes	8
Figure 1.4 : Érythropoïèse définitive.....	9
Figure 1.5 : Érythrophagocytose et catabolisme de l'hème par les macrophages	10
Figure 1.6 : Structure de l'hémoglobine et dynamique de fixation de l'oxygène	12
Figure 1.7 : Caractéristiques morphologiques d'un monocyte circulant dans un frottis sanguin périphérique	14
Figure 1.8 : Ontogenèse des lignées de monocytes et de phagocytes mononucléés à partir de progéniteurs myéloïdes	16
Figure 1.9 : La signalisation redox dans les monocytes	22
Figure 2.1 : Protocole expérimental pour évaluer l'impact des érythrocytes déficients en hémoglobine sur la viabilité des monocytes et l'activité de la catalase.....	27
Figure 3.1 : Effet des globules rouges déficients en hémoglobine sur la viabilité des monocytes évalué par le test MTT.....	32
Figure 3.2 : Effet des globules rouges déficients en hémoglobine sur la signalisation redox dépendante de la catalase impliquée dans la protection des monocytes.....	33

Liste des tableaux

Tableau 1.1 : Aperçu complet des protéines membranaires érythrocytaires et des antigènes des groupes sanguins dans les processus immunologiques.....5

Tableau 2.2 : Caractéristiques des monocytes classiques, intermédiaires et non classiques..18

Introduction

Les globules rouges, traditionnellement considérés comme de simples transporteurs passifs d'oxygène, sont aujourd'hui de plus en plus reconnus comme des acteurs clés de la régulation immunitaire et de la défense de l'hôte (Anderson et al. 2018). Des données récentes montrent que les érythrocytes peuvent se lier aux chimiokines, aux acides nucléiques et aux pathogènes et les neutraliser, modulant ainsi les réponses immunitaires innées dans la circulation sanguine (Anderson et al. 2018). Sur le plan mécanistique, les globules rouges expriment des molécules impliquées dans l'immunité, telles que le récepteur du complément 1 (CR1) et le récepteur Toll-like 9 (TLR-9), leur permettant de détecter les motifs moléculaires associés aux dommages et de moduler la signalisation inflammatoire (Bernard 2021). Aussi, les érythrocytes contribuent à l'homéostasie immunitaire en régulant l'activation du complément et en facilitant l'élimination des complexes immuns (Dobkin et Mangalmurti 2022). L'ensemble de ces découvertes redéfinit les globules rouges comme des cellules immunomodulatrices dynamiques, capables à la fois de promouvoir l'activation immunitaire et de maintenir l'état de quiescence immunitaire, selon le microenvironnement (Anderson et al. 2018).

Les monocytes sont des composants essentiels du système immunitaire inné. Précurseurs circulants, ils réagissent rapidement aux infections et aux lésions tissulaires en se différenciant en macrophages et en cellules dendritiques (Geissmann et al. 2010). Ces cellules présentent une remarquable plasticité fonctionnelle, leur permettant d'orchestrer les réponses inflammatoires, de phagocyter les pathogènes et de produire des cytokines indispensables à la régulation immunitaire (Ginhoux et Jung 2014). Les monocytes humains sont hétérogènes et peuvent être classés en trois sous-populations : classiques, intermédiaires et non classiques. Chacune possède des propriétés phénotypiques et fonctionnelles distinctes pour la défense de l'hôte (Ziegler-Heitbrock et Hofer 2013). Surtout, les monocytes font le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative en présentant les antigènes et en modulant les réponses des lymphocytes T (Jakubzick et al. 2017). Leur dérèglement est impliqué dans de nombreuses maladies inflammatoires et infectieuses, soulignant leur rôle central dans l'homéostasie immunitaire et la pathologie (Austermann et al. 2022).

L'homéostasie redox cellulaire est un déterminant fondamental de la fonction des monocytes, les espèces réactives de l'oxygène (ROS) agissant à la fois comme molécules de signalisation et comme médiateurs des dommages cellulaires (Ray et al. 2012). La catalase joue un rôle protecteur essentiel en décomposant le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène, limitant

ainsi le stress oxydatif et préservant l'intégrité cellulaire (Chelikani et al. 2004). Dans les monocytes, un dérèglement de l'équilibre redox peut altérer les réponses immunitaires et favoriser la mort cellulaire (Braunstein et al. 2025). Toutefois, la production contrôlée d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) joue également un rôle essentiel dans les mécanismes de défense antimicrobienne, notamment lors du burst respiratoire (Forman et Torres 2002; Manoharan et al. 2024), soulignant l'importance d'une régulation fine entre systèmes pro-oxydants et antioxydants au sein de l'immunité innée (Herb et Schramm 2021). L'activité métabolique mitochondriale est étroitement liée à la viabilité et à la fonction des monocytes, car elle régule la production d'ATP, la signalisation redox et les voies d'activation inflammatoires (Ramond et al. 2019). Des données récentes indiquent qu'un dysfonctionnement mitochondrial et une production excessive des ROS contribuent à une diminution de la survie des monocytes et à des altérations des réponses immunitaires dans des conditions pathologiques (Gilardini Montani et al. 2019).

La présente étude vise à explorer l'interaction entre l'immunomodulation induite par les érythrocytes et les réponses fonctionnelles des monocytes au sein du système immunitaire inné. Plus précisément, nous cherchons à élucider comment les voies de signalisation redox, notamment celles impliquant l'activité de la catalase, influencent la viabilité des monocytes et leur fonction immunitaire. À terme, cette étude entend apporter des éclairages mécanistiques sur le dialogue entre les globules rouges et les monocytes, avec des implications cliniques potentielles.

I. Revue de la littérature

1. Les globules rouges

1.1. Architecture de la membrane érythrocytaire

Les globules rouges, également appelés érythrocytes, sont des cellules anucléées hautement spécialisées, responsables du transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone. Elles constituent le composant cellulaire le plus abondant du sang humain (Mohandas et Gallagher 2008). Ces cellules présentent une morphologie discoïde biconcave caractéristique qui optimise les échanges gazeux en augmentant le rapport surface/volume et en facilitant leur déformabilité lors de leur passage dans les capillaires étroits (Mohandas et Gallagher 2008).

Structuralement, la membrane érythrocytaire est composée d'une bicouche lipidique riche en protéines membranaires intégrales, organisées fonctionnellement en complexes multiprotéiques (Li et Lykotrafitis 2014). Sous cette bicouche lipidique se trouve un réseau cytosquelettique hautement ordonné à base de spectrine, où les tétramères de spectrine sont interconnectés par des complexes jonctionnels d'actine pour former un réseau bidimensionnel conférant une remarquable résistance mécanique (Li et Lykotrafitis 2014). La stabilité de cette architecture repose sur des liaisons verticales reliant la bicouche lipidique au cytosquelette via des protéines adaptatrices telles que l'ankyrine et la protéine 4.2 (Mohandas et Gallagher 2008). Parmi les composants membranaires intégrales, l'échangeur d'anions 1 (AE1), communément appelé protéine bande 3, est la protéine membranaire érythrocytaire la plus abondante et joue un rôle central dans l'organisation membranaire et le transport des gaz (Satchwell et Toye 2021). La protéine de bande 3 interagit avec l'ankyrine et la spectrine, formant un pont structural qui ancre le cytosquelette à la bicouche lipidique et contribue à la stabilité mécanique des érythrocytes (Bennett et Stenbuck 1979). D'autres glycoprotéines, telles que les glycophorines (par exemple, la glycophorine C), sont des protéines transmembranaires fortement glycosylées qui participent à l'organisation membranaire et au maintien des propriétés mécaniques des érythrocytes (Ashline et al. 2015). Ces protéines membranaires transportent également de nombreux antigènes de groupes sanguins et fonctionnent comme récepteurs ou sites de liaison pour les

agents pathogènes, les molécules immunitaires et les ligands extracellulaires (Mohandas et Gallagher 2008).

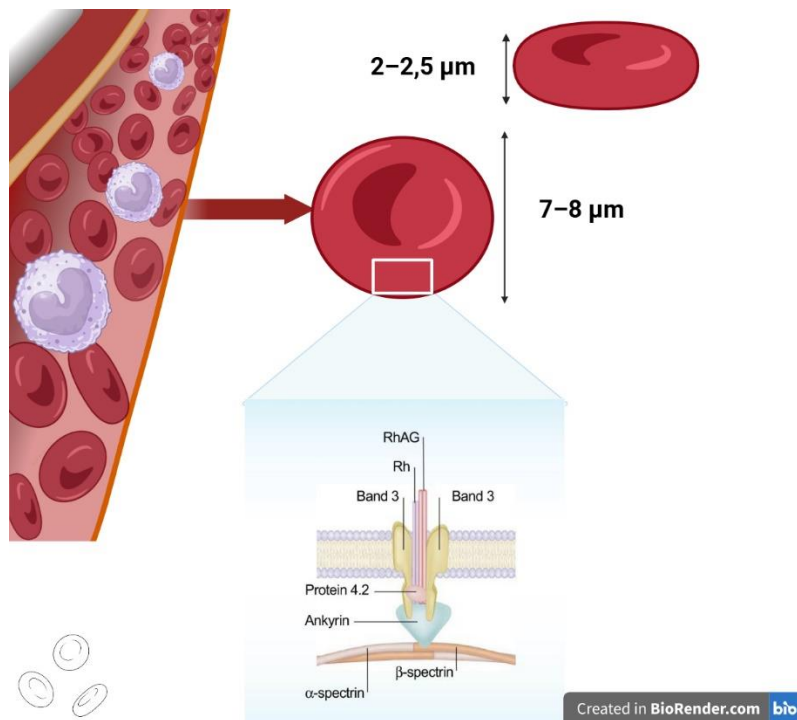


Figure 1.1 : Organisation structurale de la membrane et du cytosquelette de l'érythrocyte (Crée par BioRender.com) (Mohandas et Gallagher 2008). *Le réseau de spectrine, organisé en un réseau bidimensionnel, est relié aux protéines transmembranaires par des complexes d'ancrage impliquant l'ankyrine, assurant ainsi la cohésion et la résilience de la membrane. Cette organisation structurale confère aux globules rouges leur forme biconcave caractéristique et leur permet une grande déformabilité, essentielle à leur passage efficace dans les capillaires étroits et au maintien de la fonction circulatoire.*

Tableau 1.1 : Aperçu complet des protéines membranaires érythrocytaires et des antigènes des groupes sanguins dans les processus immunologiques.

Molécule de surface	Type	Fonction principale
Complexe Rh (RhD, RhCE, RhAG)	Complexe de protéines transmembranaires	Participe à l'organisation de complexes membranaires et pourrait jouer un rôle dans le transport de gaz tels que l'ammonium ou le CO ₂ (Ripoche et al. 2004).

Antigènes ABO (A, B, H)	Déterminants glucidiques du glycocalyx	Résultent de modifications enzymatiques de la substance H par les glycosyltransférases ABO et déterminent les groupes sanguins majeurs impliqués dans les réactions immunologiques transfusionnelles et l'activation du complément (Arthur et al. 2024).
ICAM-4 (LW glycoprotein)	Molécule d'adhésion	Interagit avec les intégrines leucocytaires et pourrait contribuer aux interactions cellulaires dans la microcirculation (Ihanus et al. 2003).
Band 3 (AE1 / SLC4A1)	Échangeur d'anions transmembranaire	Assure l'échange $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ essentiel au transport du CO_2 et sert de plateforme structurale reliant la membrane érythrocytaire au cytosquelette via l'ankyrine et la spectrine (Reithmeier et al. 2016).
DARC / ACKR1 (Duffy antigen receptor for chemokines)	Récepteur atypique de chimiokines	Lie et séquestre plusieurs chimiokines inflammatoires, modulant leur biodisponibilité et participant à la régulation des réponses inflammatoires systémiques (Novitzky-Basso et Rot 2012).
CD55 (DAF)	Protéine régulatrice du complément	Protège les globules rouges contre la lyse médiée par le complément en inhibant la formation des convertases C3/C5 (Merrill et Brodsky 2018).
CD47	Glycoprotéine immunorégulatrice	Sert de signal « self » en interagissant avec $\text{SIRP}\alpha$ sur les macrophages, inhibant la phagocytose et régulant la clairance des érythrocytes (Ayi et al. 2016).
CD59 (Protectine)	Inhibiteur du complément	Empêche la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) et protège les érythrocytes contre la cytolyse dépendante du complément (Wiesner et al. 1997).

1.2. Érythropoïèse

L'érythropoïèse est une série d'étapes biologiques très contrôlées, par lesquelles les cellules souches et progénitrices hématopoïétiques se transforment en globules rouges matures, qui sont chargés de transporter l'oxygène (Nandakumar et al. 2016). Chez les mammifères adultes, ce mécanisme a lieu principalement dans la moelle osseuse, où les cellules souches hématopoïétiques multipotentes s'engagent progressivement dans la lignée érythroïde et finissent par donner naissance à des érythrocytes matures (Tsiftoglou et al. 2009). À l'échelle moléculaire, l'érythropoïèse est orchestrée par des programmes transcriptionnels spécifiques à chaque lignée, ainsi que par des mécanismes de régulation épigénétique qui influencent comment les gènes nécessaires à la synthèse d'hémoglobine, à la modification des membranes et à la maturation terminale (Cha 2024).

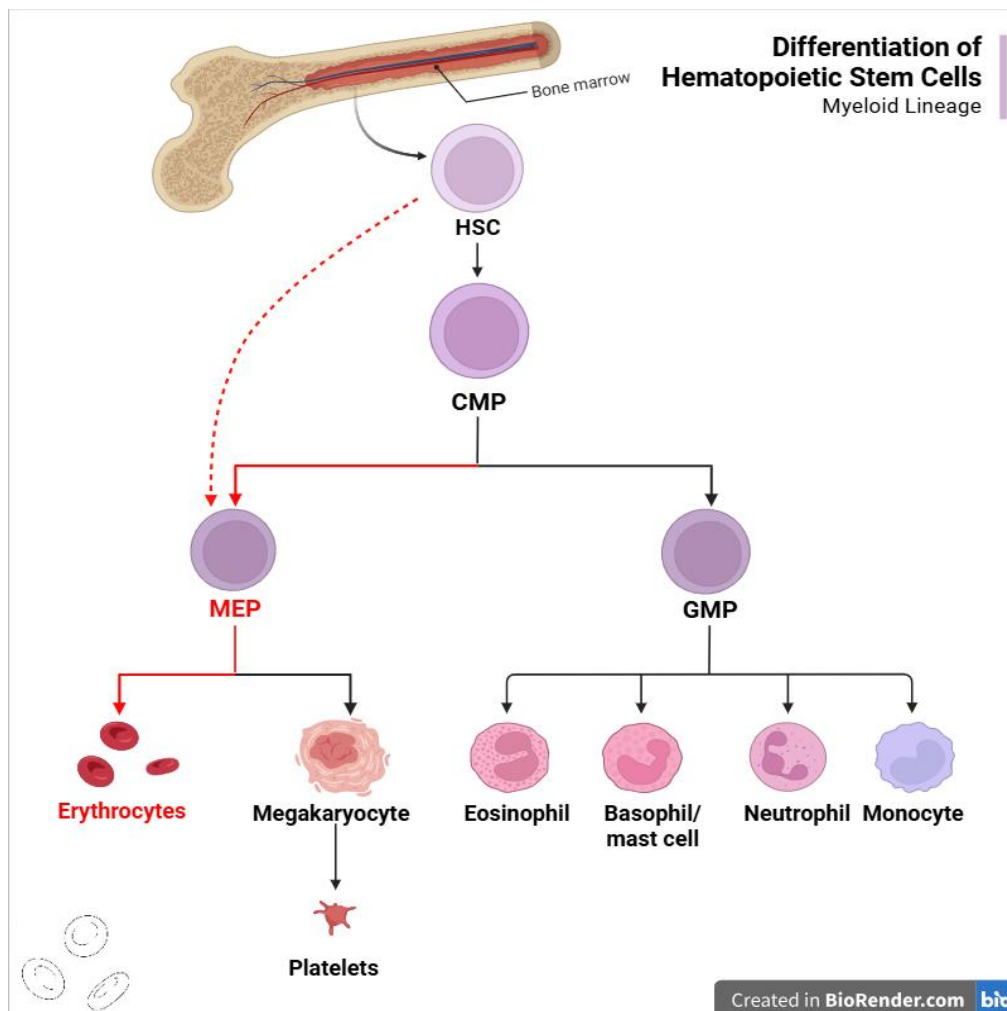


Figure 1.2 : Étapes de l'érythropoïèse et de la maturation des globules rouges (Crée par BioRender.com). *Modèles classique (en noir) et alternatif (en rouge) de la hiérarchie hématopoïétique adulte (lignée myéloïde). Dans le modèle classique, les cellules souches hématopoïétiques (HSC)*

adultes de la moelle osseuse donnent naissance d'un progéniteur myéloïde commun (CMP). Le CMP se différencie ensuite en progéniteur granulocytaire-monocytaire (GMP) ou en progéniteur mégacaryocytaire-érythroïde (MEP). Ces progéniteurs se différencient en cellules matures de lignées distinctes. Plusieurs voies alternatives ont été découvertes par des études récentes (en rouge). Il a été démontré que les CSH peuvent se différencier directement en MEP et en mégacaryocytes. HSC : cellules souches hématopoïétiques ; CMP : progéniteur myéloïde commun ; GMP : progéniteur granulocytaire-monocytaire ; MEP : progéniteur mégacaryocytaire-érythroïde (Nandakumar et al. 2016).

1.2.1 L'érythropoïèse primitive

L'érythropoïèse primitive représente la première vague de production de globules rouges au cours du développement embryonnaire et se déroule dans le sac vitellin extra-embryonnaire avant l'établissement de l'hématopoïèse définitive (Dzierzak et Philipsen 2013). Durant ce stade, les progéniteurs dérivés du mésoderme se différencient en érythroblastes primitifs au sein des îlots sanguins du sac vitellin, où ces cellules se développent en étroite association avec les précurseurs endothéliaux (Palis 2024). Les érythroblastes primitifs sont caractérisés par de grandes cellules nucléées qui synthétisent l'hémoglobine embryonnaire et sont adaptées aux besoins en oxygène de l'embryon en développement rapide (Palis 2024). Contrairement à l'érythropoïèse définitive, les érythroblastes primitifs circulent initialement sous forme de cellules nucléées et subissent une maturation progressive dans le flux sanguin (Palis 2014). Au cours du développement, ces érythroblastes primitifs finissent par condenser leur chromatine et rejeter leur noyau, formant ainsi des érythrocytes anucléés avant d'être remplacés par les érythrocytes définitifs issus de sites hématopoïétiques ultérieurs (Palis 2024). L'érythropoïèse primitive fournit donc à l'embryon un système de transport d'oxygène rapide et transitoire, tandis que le programme hématopoïétique définitif s'établit dans les organes hématopoïétiques fœtaux (Palis 2024).

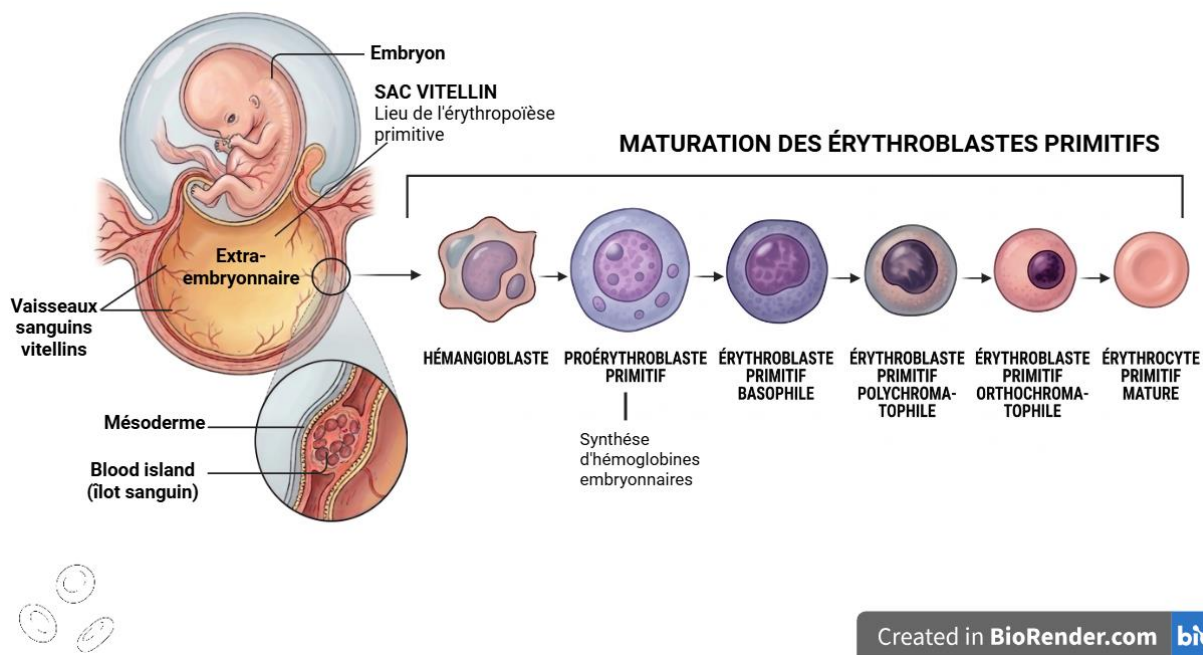


Figure 1.3 : Érythropoïèse primitive dans le sac vitellin et maturation précoce des érythroblastes (Crée par BioRender.com). Les hémangioblastes présents dans les îlots sanguins dérivés du mésoderme donnent naissance à des progéniteurs érythroïdes primitifs, qui mûrissent en passant par les stades progressifs de proérythroblaste (ProE), d'érythroblaste basophile (BasoE), d'érythroblaste polychromatophile (PolyE) et d'érythroblaste orthochromatique (OrthoE) avant de s'énucléer pour former les pyrénocytes (Pyr) et les réticulocytes (Retic). Ce processus de maturation est caractérisé par une synthèse progressive d'hémoglobine, une condensation nucléaire et un remodelage cytoplasmique, aboutissant à la formation d'érythrocytes primitifs. Ces cellules érythroïdes précoces sont essentielles au transport de l'oxygène dans l'embryon en développement, avant la mise en place de l'hématopoïèse définitive dans le foie et la moelle osseuse fœtaux (Palis 2024).

1.2.2 L'érythropoïèse définitive

L'érythropoïèse définitive représente la phase adulte de production des globules rouges et provient des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (HSPCs), initialement dans le foie fœtal, puis principalement dans la moelle osseuse (Nandakumar et al. 2016). Ce processus implique un programme de différenciation par étapes au cours duquel les cellules souches multipotentes s'engagent dans la lignée érythroïde et progressent à travers des stades de progéniteurs définis avant de générer des érythrocytes matures (Tsiftoglou et al. 2009). L'érythropoïèse définitive se déroule au sein de niches spécialisées de la moelle osseuse, telles que les îlots érythroblastiques, où les précurseurs érythroïdes interagissent étroitement avec les macrophages qui soutiennent leur prolifération et leur maturation (Dzierzak et Philipsen 2013).

Au niveau moléculaire, ce processus est finement régulé par la signalisation de l'érythropoïétine et un réseau de facteurs de transcription, notamment GATA1 et KLF1, qui coordonnent l'expression des gènes érythroïdes et l'engagement de lignée (Tang et Wang 2023). Au cours de la différenciation terminale, les érythroblastes subissent une condensation progressive de la chromatine, l'élimination des organites et l'énucléation, aboutissant à la formation de réticulocytes qui se différencient ensuite en érythrocytes circulants (Zivot et al. 2018). L'érythropoïèse définitive assure ainsi la production continue de globules rouges fonctionnels tout au long de la vie et intègre les signaux systémiques tels que l'hypoxie, la disponibilité du fer et les signaux inflammatoires (Tang et Wang 2023).

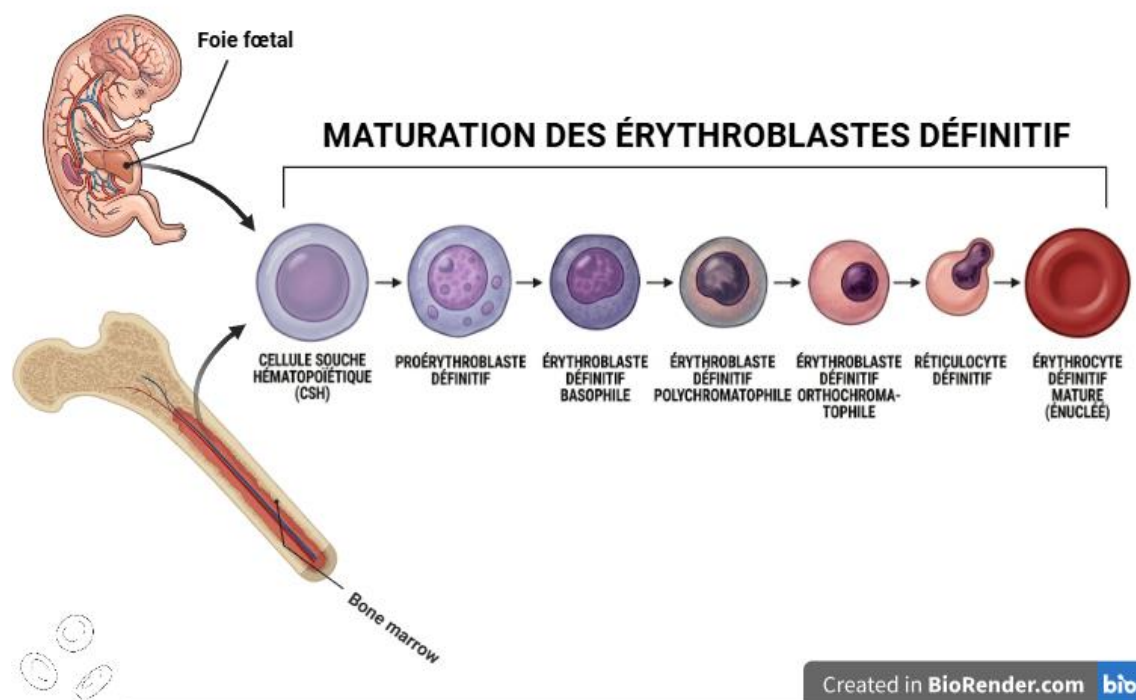


Figure 1.4 : Érythropoïèse définitive (Crée par BioRender.com). Érythropoïèse définitive débute dans le foie fœtal pendant le développement et se poursuit dans la moelle osseuse après la naissance. Cellules souches hématopoïétiques (CSH) donnent naissance à des progéniteurs érythroïdes qui sont définis par leur capacité à former des colonies de cellules érythroïdes en maturation *in vitro*. Les précurseurs érythroïdes sont définis morphologiquement comme des proérythroblastes (ProE), des érythroblastes basophiles (Baso), des érythroblastes polychromatophiles (PolyE) et des érythroblastes orthochromatiques (OrthoE). Les OrthoE s'anuecléent pour former un pyrénocyte, qui contient le noyau condensé, et un réticulocyte (Retic), qui se différencie ensuite en globules rouges (Palis 2014).

1.2.3 L'érythrophagocytose

L'érythrophagocytose est le processus physiologique par lequel les globules rouges sénescents ou endommagés sont reconnus et phagocytés par les macrophages, principalement dans la rate, le foie et la moelle osseuse (Klei et al. 2017). Ce processus est initié par la perte de signaux du « soi », tels que le CD47, et l'exposition de marqueurs pro-phagocytaires, notamment la phosphatidylsérine, à la surface des érythrocytes (Klei et al. 2017). Les récepteurs des macrophages, incluant les récepteurs scavenger et les récepteurs des opsonines comme les immunoglobulines et les composants du complément, permettent la reconnaissance et l'internalisation des érythrocytes âgés (Klei et al. 2017). Après phagocytose, les érythrocytes sont dégradés dans les phagolysosomes, où l'hémoglobine est catabolisée et l'hème est transformé par l'hème oxygénase-1 pour libérer du fer, de la biliverdine et du monoxyde de carbone (J. Xu et al. 2026). Le fer libéré est efficacement recyclé et exporté *via* la ferroportine pour soutenir l'érythropoïèse, ce qui souligne le lien étroit entre l'érythrophagocytose et l'homéostasie systémique du fer (Alam et al. 2017). Outre son rôle homéostatique, l'érythrophagocytose contribue également à la régulation immunitaire et aux réponses inflammatoires, reliant ainsi l'élimination des globules rouges à la fonction immunitaire innée (Niu et Zhang 2024).

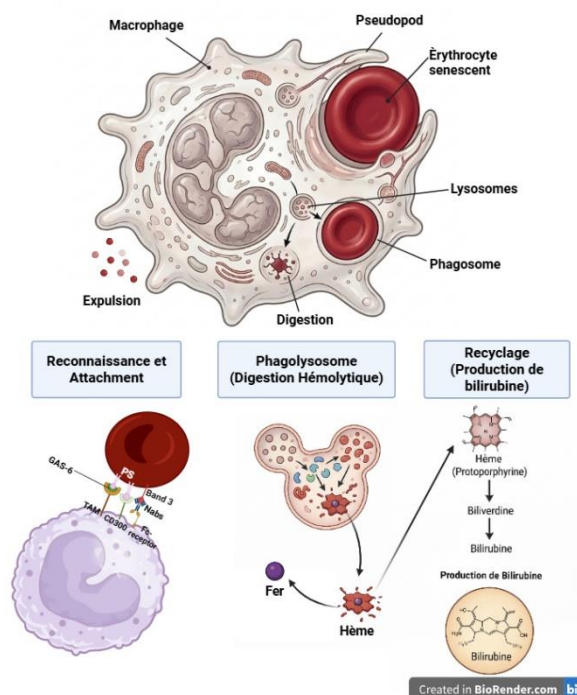


Figure 1.5 : Érythrophagocytose et catabolisme de l'hème par les macrophages (Crée par BioRender.com). L'érythrophagocytose (EP) désigne le processus par lequel les phagocytes, tels que les macrophages, reconnaissent, phagocytent et dégradent les globules rouges sénescents, endommagés ou pathologiques grâce à des récepteurs spécifiques. Les signaux « Eat me » sont impliqués dans

l'interaction entre les macrophages et les globules rouges (GR) et régulent leur élimination. Les GR et les macrophages interagissent par le biais d'interactions ligand-ligand. La phosphatidylsérine (PS) exposée à la surface des GR peut se lier directement à la CD300 sur les macrophages et est supposée induire un signal pro-phagocytaire. De plus, des molécules de pontage telles que GAS-6 peuvent faciliter l'interaction GR-macrophage en se liant à la PS présente sur les GR et aux récepteurs TAM sur les macrophages. L'agrégation de la protéine de bande 3 et l'opsonisation par les anticorps neutralisants sur les GR permettent leur liaison aux macrophages via les récepteurs Fc, facilitant ainsi la phagocytose. Dans les lysosomes des macrophages, les globules rouges sont dégradés en hème et en globine, qui sont ensuite métabolisés en bilirubine et en fer. Dans des conditions physiologiques normales, l'EP joue un rôle essentiel dans le maintien du recyclage du fer et de l'homéostasie de l'érythropoïèse (J. Xu et al. 2026), (Klei et al. 2017).

1.3 Fonction de l'hémoglobine dans les érythrocytes : transport de l'oxygène et homéostasie physiologique globale

L'hémoglobine des érythrocytes est une protéine hémique tétramérique qui permet un transport efficace de l'oxygène en fixant de manière réversible l'O₂ via ses groupements contenant du fer, constituant ainsi la base moléculaire du métabolisme aérobie. Elle participe également à l'équilibre redox et à la signalisation par l'oxyde nitrique, processus dont l'importance immunologique est de plus en plus reconnue (Sen Gupta 2019). Dans la circulation pulmonaire, une pression partielle d'oxygène élevée favorise l'oxygénation de l'hémoglobine, tandis que dans les tissus périphériques, une pression partielle d'oxygène plus faible facilite la libération d'oxygène, assurant ainsi une distribution spatialement régulée et adaptée aux besoins métaboliques (S. Patel et al. 2026). Ce processus est régi par une liaison coopérative, la fixation de l'oxygène à un groupement hémique augmente l'affinité des autres sous-unités, produisant la courbe de dissociation de l'oxygène sigmoïde caractéristique (Gomez-Cambroner 2001). Des modulateurs allostériques tels que le pH, le CO₂ et le 2,3-bisphosphoglycérate modifient dynamiquement l'affinité de l'hémoglobine par des mécanismes comme l'effet Bohr, optimisant ainsi la libération d'oxygène dans les tissus hypoxiques et métaboliquement actifs (W.-R. Chen et al. 2017). Les globules rouges optimisent l'apport d'oxygène en maintenant des concentrations intracellulaires élevées d'hémoglobine et un environnement biochimique finement régulé qui module les propriétés de liaison des ligands (Barshtein et al. 2024). De manière significative, le transport d'oxygène médié par l'hémoglobine est intégré à la gestion de l'oxyde nitrique et du dioxyde de carbone, ce qui positionne les érythrocytes comme des régulateurs actifs du tonus vasculaire et de la perfusion tissulaire, et non comme de simples

transporteurs passifs (Helms et al. 2018). Ainsi, l'hémoglobine représente un système moléculaire finement régulé dont les propriétés structurales et allostériques sont essentielles à un transport efficace de l'oxygène et à l'homéostasie physiologique globale (Žoldáková et al. 2025).

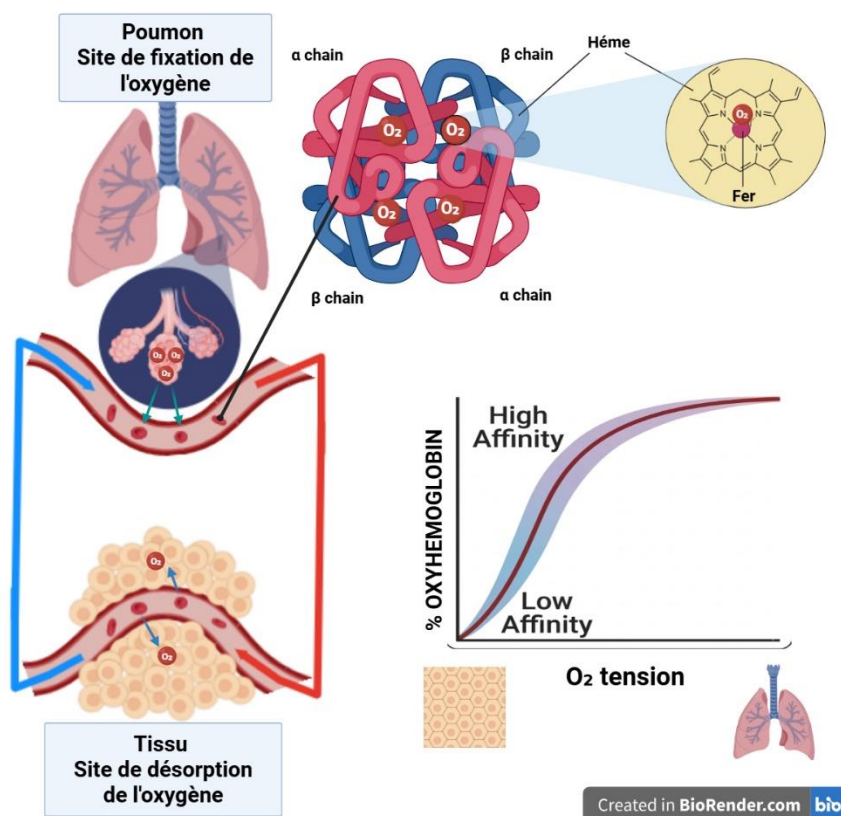


Figure 1.6 : Structure de l'hémoglobine et dynamique de fixation de l'oxygène (Crée par BioRender.com). L'hémoglobine est représentée comme un tétramère composé de deux chaînes α et de deux chaînes β , chacune contenant un groupe hème avec un atome de fer central capable de fixer l'oxygène de manière réversible. La fixation de l'oxygène a lieu dans la circulation pulmonaire, où la tension en oxygène est élevée, tandis que l'oxygène est libéré dans les tissus périphériques, où la tension en oxygène est plus faible. La courbe sigmoïde de dissociation de l'oxygène reflète une fixation coopérative : l'affinité pour l'oxygène augmente à mesure que des molécules d'oxygène supplémentaires se fixent à l'hémoglobine. Cette figure met en évidence la relation entre la structure de l'hémoglobine et sa régulation allostérique de l'affinité pour l'oxygène dans des conditions physiologique.

1.4 Fonctions immunitaires des globules rouges dans l'homéostasie et l'inflammation

Les globules rouges, traditionnellement considérés comme des transporteurs d'oxygène, sont de plus en plus reconnus comme des acteurs clés de la régulation immunitaire grâce à leurs interactions avec les agents pathogènes et les médiateurs immunitaires (Anderson et al. 2018). Les globules rouges humains expriment le récepteur CD35, ce qui leur permet de se lier aux complexes immuns circulants opsonisés par des composants du complément tels que C3b et C4b, facilitant ainsi leur élimination par le foie et la rate (Glodek et al. 2010). Par ce mécanisme, les globules rouges contribuent à l'homéostasie immunitaire en prévenant le dépôt de complexes immuns dans les tissus et en limitant l'inflammation excessive (Miyaike et al. 2002). Les globules rouges agissent également comme des capteurs de chimiokines via le récepteur Duffy des chimiokines (DARC/ACKR1), modulant les réponses inflammatoires en tamponnant les concentrations de chimiokines circulantes (Crawford et Volkman 2023). Aussi, les globules rouges peuvent interagir directement ou indirectement avec les agents pathogènes, influençant leur dissémination et leur reconnaissance immunitaire, comme démontré dans des infections telles que la septicémie bactérienne (Lam et al. 2024). L'hémoglobine et d'autres molécules dérivées des érythrocytes peuvent exercer des effets immunomodulateurs, notamment la régulation de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique et du stress oxydatif, qui influencent à leur tour la fonction des cellules immunitaires innées (Drvenica et al. 2022). Des données récentes indiquent également que les globules rouges peuvent moduler la signalisation immunitaire innée en se liant à l'ADN mitochondrial et à d'autres motifs moléculaires associés aux dommages (DAMP), limitant ainsi une activation immunitaire inappropriée (Hotz et al. 2018). Des altérations de la structure ou de la fonction des globules rouges, comme lors d'une hémolyse ou de dommages oxydatifs, peuvent amplifier l'inflammation et contribuer à la pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques et auto-immunes (Canny et al. 2023). Ces résultats redéfinissent les globules rouges comme des régulateurs dynamiques des réponses immunitaires, intégrant des rôles dans l'élimination des complexes immuns, la régulation des chimiokines et la modulation de l'inflammation (Anderson et al. 2018).

2. Monocyte

2.1. Monocytes dans l'immunité

Les monocytes sont des leucocytes myéloïdes circulants qui constituent un élément radical de la logique protectrice innée et jouent un rôle vertical là-dedans dans la proscription de l'invité contre les agents (Karlmark et al. 2012). Ces cellules proviennent de progéniteurs de la moelle osseuse et pénètrent dans la circulation sanguine en tant que précurseurs capables de voyager

soudainement vers les tissus en constitution à des balises inflammatoires (Serbina et al. 2008). Une fois recrutés sur les sites d'infection ou d'affection, les monocytes exercent des fonctions effectrices immédiates, telles que la phagocytose, la sécrétion de cytokines et la présentation d'antigènes, contribuant à l'élimination efficace des agents pathogènes et à l'immunité (Dobbs et al. 2020). Au-delà de leurs obligations antimicrobiennes directes, les monocytes constituent un peuple bicolore décidant des sous-populations spécialisées qui contribuent sinon à la surveillance immunitaire et à l'homéostasie tissulaire (Teer et al. 2021). Les monocytes constituent également une pellicule indispensable de macrophages et de cellules dendritiques, assurant une surveillance immunitaire innée continue et l'activation des réponses antimicrobiennes au regard des tissus (Serbina et al. 2008). Des agissements expressifs, les monocytes jouent un rôle de gravité de ponceau comme l'immunité innée et l'immunité adaptative en subsistant des antigènes et en modulant les réponses immunitaires adaptatives (Teer et al. 2021).

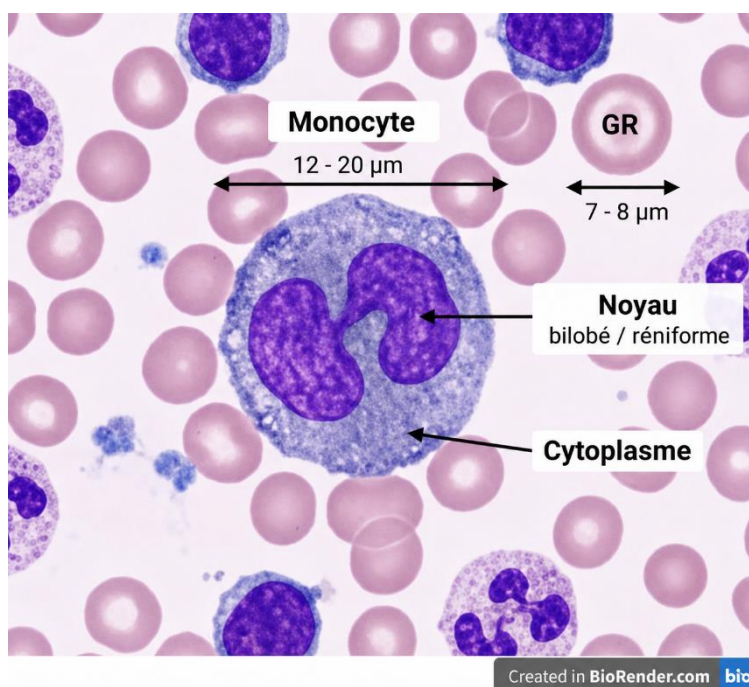


Figure 1.7 : Caractéristiques morphologiques d'un monocyte circulant dans un frottis sanguin périphérique (Crée par BioRender.com). Cette figure illustre un monocyte représentatif identifié sur un frottis sanguin périphérique. Les monocytes représentent environ 5% des cellules nucléées présentes dans le sang périphérique normal d'un adulte en bonne santé. La demi-vie des monocytes en circulation est approximativement de 1 à 3 jours. Les monocytes sont les plus grandes cellules sanguines, mesurant entre 12 et 20 µm, soit environ deux fois la taille des érythrocytes environnants (7 à 8 µm). Ils se caractérisent par une grande taille et un noyau bilobé convolute, souvent décrit comme ayant une forme similaire à celle d'un rein.

2.2. Ontogénie et phénotypes des monocytes

2.2.1. Ontogénie des monocytes

L'ontogenèse des monocytes est un processus complexe au cours duquel les progéniteurs érythro-myéloïdes primitifs du sac vitellin, puis les monocytes dérivés du foie fœtal, colonisent les tissus pendant l'embryogenèse. Après la naissance, le pool de monocytes circulants à l'état basal est principalement reconstitué à partir des progéniteurs de la moelle osseuse (Hoeffel et Ginhoux 2015). Des études modernes de traçage du devenir cellulaire ont montré que de nombreuses populations de macrophages résidents des tissus s'établissent avant la naissance. De plus, ces populations peuvent se maintenir indépendamment des monocytes sanguins adultes, remettant ainsi en question la conception classique d'un remplacement continu des monocytes par des macrophages (Yona et al. 2013). Une nomenclature unifiée, basée sur l'ontogenèse, met l'accent sur l'origine comme principal critère de classification des monocytes, des cellules dendritiques et des macrophages, et souligne que l'origine développementale prédit souvent mieux la fonction que le seul phénotype de surface (Guilliams et al. 2014).

Les monocytes sont des cellules hématopoïétiques issues de progéniteurs myéloïdes communs (CMP) de la moelle osseuse et associées à des précurseurs circulants de diverses populations effectrices de l'immunité (Wolf et al. 2019). À l'état ingrédient, les monocytes classiques (CD14⁺⁺ CD16[−]) proviennent de deux voies de différenciation distinctes impliquant les progéniteurs granulocytaires-monocytaires (GMP) et les progéniteurs monocytes-dendritiques (MDP), témoignant d'une hétérogénéité ontogénique (Wolf et al. 2019). Ces progéniteurs donnent le début de populations bleusaillees pendant lesquelles l'essence monocyttaire, pareille à celle des cMoP et des MP, précurseurs typiquement impartis à l'individuation en monocytes, est alors de la myélopoïèse humaine (Wolf et al. 2019). Les sous-populations de monocytes sont classiquement définies par des marqueurs de surface reflétant leur stade de maturation et leur polarisation fonctionnelle (Wolf et al. 2019). Le poinçonnage isotopique permanent met en évidence une hiérarchisation cinétique rapide, les monocytes classiques (CD14⁺⁺CD16[−]) émergent de la moelle osseuse, subissent une courte phase de circulation et servent de précurseurs aux sous-populations intermédiaires et non classiques à l'état basal (A. A. Patel et al. 2017). Des études récentes indiquent que le développement des monocytes classiques détermine leur personnalisation en sous-populations différentes de macrophages tissulaires, influençant l'homéostasie typique des organes et leur réponse aux agressions (Trzebanski et al. 2024). Lors d'une inflammation, la myélopoïèse d'urgence modifie la cinétique de production des monocytes et peut recruter ces derniers directement à partir de la moelle osseuse ou de

réservoirs extramédullaires tels que la rate (Wolf et al. 2019). La compréhension de ces trajectoires ontogéniques est essentielle pour le ciblage translationnel des cellules dérivées des monocytes dans les maladies inflammatoires et pour la conception d'interventions modulant sélectivement les lignées monocytaires pathogènes par rapport aux lignées homéostatiques (Guilliams et al. 2014).

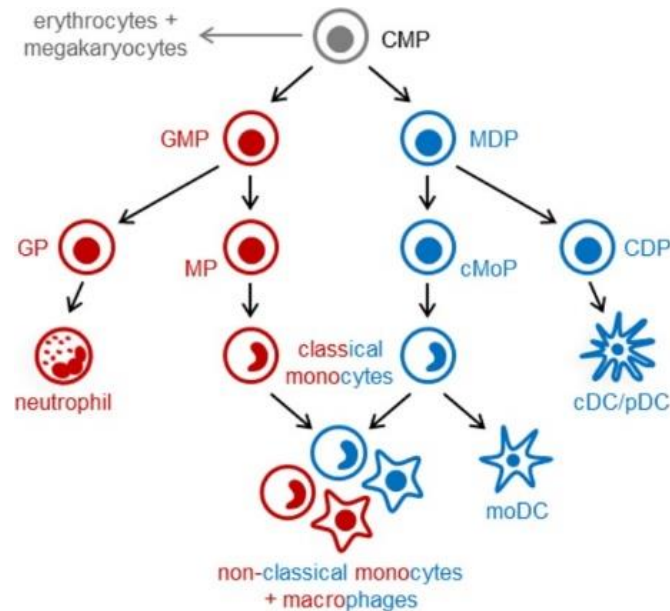


Figure 1.8 : Ontogenèse des lignées de monocytes et de phagocytes mononucléés à partir de progéniteurs myéloïdes (Wolf et al. 2019). *Voies de différenciation des cellules myéloïdes. À l'état basal, différents sous-types de monocytes murins se différencient indépendamment à partir de progéniteurs myéloïdes communs (CMPs ; cellules LKS⁻ CD34⁺ FcγRlo Flt3⁺ CD115^{lo}) via des progéniteurs granulocytaires-monocytaires (GMPs; LKS⁻ CD34⁺ FcγRhi Ly6C⁻) et des progéniteurs monocytes-cellules dendritiques (MDPs; LKS⁻ CD34⁺ FcγRlo Flt3⁺ CD115^{hi}). Les GMPs produisent également des neutrophiles (via des progéniteurs granulocytaires, GPs), et les MDPs donnent naissance à des cellules dendritiques conventionnelles (cDCs) et plasmacytoïdes (pDCs) (via des progéniteurs de cellules dendritiques communs, CDPs). Des sous-types de monocytes classiques fonctionnellement distincts (Ly6Chi chez la souris) sont produits à la fois par les GMPs et les MDPs. Les monocytes et macrophages non classiques (Ly6C⁻) proviennent également des deux voies et peuvent présenter des différences fonctionnelles. En revanche, les cellules dendritiques dérivées de monocytes (moDCs, ontogénétiquement et fonctionnellement distinctes des cDCs et pDCs) proviennent exclusivement de monocytes dérivés de progéniteurs monocytaires (MDPs), et les progéniteurs granulocytaires (GMPs) produisent un sous-ensemble de monocytes classiques de type neutrophile. Les progéniteurs monocytaires issus de GMPs (appelés MPs) et de MDPs (appelés cMoPs) sont tous deux présents dans la fraction LKS⁻ CD34⁺ FcγRhi Ly6C⁺ CD115^{hi} de la moelle osseuse de souris ; il n'est actuellement*

pas possible de les séparer par marquage de surface, mais le séquençage d'ARN unicellulaire révèle que les MPs et les cMoPs constituent des clusters cellulaires distincts.

2.2.2. Phénotypes des monocytes

Les monocytes circulants humains présentent une hétérogénéité phénotypique assurée et sont maintenant classés en trois sous-populations principales suivant l'astipulation différentielle de CD14 (co-récepteur du LPS) et de CD16 (FcγRIII) (Kapellos et al. 2019). La nomenclature internationalement acceptée distingue les monocytes classiques (CD14++CD16–), intermédiaires (CD14++CD16+) et non classiques (CD14+CD16++), qui forment un ensemble instrumenté dynamique de cellules immunitaires innées circulantes (Williams et al. 2023).

- Les monocytes classiques représentent la sous-population prédominante dans le sang humain (environ 80 à 90 %) et sont caractérisés par une forte expression de CD14, une signalisation CCR2 extrême et des programmes transcriptionnels associés aux réponses antimicrobiennes et à la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1β, IL-6) (Ożańska et al. 2020).
- Les monocytes intermédiaires présentent un phénotype mixte (CD14++CD16+) avec une expression élevée de CCR5 et de molécules de présentation d'antigènes telles que HLA-DR et CD86, suggérant un rôle crucial dans la transition entre l'immunité innée et adaptative (Kapellos et al. 2019).
- Les monocytes non classiques, individualisés par une faible expression de CD14 mais une forte présentation de CD16 et une expression élevée de CX3CR1, patrouillent préférentiellement l'endothélium vasculaire et contribuent à la surveillance tissulaire et à l'homéostasie vasculaire (Narasimhan et al. 2019).

La diversité phénotypique des monocytes reflète leurs services spécialisés, à savoir le positionnement des pathogènes, la régulation de l'inflammation, la surveillance endothéliale et la différenciation en macrophages ou en cellules dendritiques lors des réponses immunitaires (Williams et al. 2023).

Tableau 2.2: Caractéristiques des monocytes classiques, intermédiaires et non classiques (Kapellos et al. 2019), (Ożańska et al. 2020).

Caractéristiques	Monocytes classiques	Monocytes intermédiaires	Monocytes non-classiques
Phénotype de surface	CD14++ CD16-	CD14++ CD16+	CD14+ CD16++

Fréquence dans le sang périphérique	~80–90 % des monocytes circulants	~5–10 %	~2–8 %
Récepteurs de chimiokines dominants	CCR2 élevé, CX3CR1 faible	CCR2 intermédiaire, CX3CR1 intermédiaire	CX3CR1 élevé, CCR2 faible
Fonctions	Réponse inflammatoire précoce, phagocytose, production de TNF- α , IL-1 β	Présentation d'antigènes, production de cytokines, rôle intermédiaire dans la différenciation	Surveillance vasculaire, élimination des cellules apoptotiques, réponse antivirale
Profil transcriptionnel	Gènes pro-inflammatoires élevés	Expression élevée de HLA-DR et gènes de présentation antigénique	Gènes liés à la surveillance endothéliale et à la réponse antivirale

2.3. Plasticité et dynamique des monocytes dans la réponse innée

Les monocytes possèdent une plasticité impressionnante qui leur permet de modifier rapidement leur phénotype et leur rôle en réaction à une invasion de microbes, à des dommages aux tissus ou à des signaux d'inflammation, ce qui les rend indispensables dans la régulation des réponses immunitaires innées (Austermann et al. 2022). Dans le cadre du système immunitaire inné, les monocytes dans le sang surveillent en continu la circulation et peuvent être rapidement déplacés depuis la moelle osseuse et la rate vers les zones d'infection ou de blessure en réponse aux chimiokines et aux médiateurs inflammatoires (Dash et al. 2024). Lorsqu'ils arrivent dans les tissus, les monocytes se transforment en macrophages ou en cellules dendritiques, un changement grandement dirigé par les cytokines, les facteurs de croissance et les signaux microbiens présents localement (Das et al. 2015). Cette différenciation s'accompagne d'une importante reprogrammation au niveau transcriptionnel et métabolique, ce qui permet aux monocytes de passer d'un état pro-inflammatoire à un état réparateur au fil de l'évolution et de la résolution de l'inflammation (Netea et al. 2020).

Les monocytes présentent continuellement les molécules du CMH de classe II et des molécules nécessaires à la co-stimulation, leur conférant ainsi la faculté de montrer des antigènes

extérieurs aux lymphocytes T auxiliaires CD4⁺, et reliant ainsi la détection immunitaire innée à l'initiation des réponses immunitaires adaptatives (Randolph et al. 2008). De surcroît, les monocytes possèdent l'aptitude d'exposer certains antigènes exogènes via la présentation croisée par les mécanismes du CMH de classe I, une opération qui encourage l'activation des lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ au cours des invasions virales (Randolph et al. 2008). Les récepteurs de reconnaissance de motifs, comme les récepteurs de type Toll, aident les monocytes à détecter les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) et à initier rapidement des programmes antimicrobiens (Ropert 2018), notamment la phagocytose, la production d'espèces réactives de l'oxygène, de même que la sécrétion de cytokines et de chimiokines inflammatoires qui gèrent la phase initiale de l'inflammation (Austermann et al. 2022). Grâce à l'expression de récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR) codés par la lignée germinale, les monocytes détectent les PAMP et les DAMP (Jakubzick et al. 2017). Les monocytes internalisent les microbes dans des phagosomes qui fusionnent ensuite avec les lysosomes, permettant ainsi leur dégradation enzymatique et leur destruction (Kantari et al. 2008). Outre leur activité antimicrobienne directe, les monocytes jouent un rôle régulateur dans l'inflammation en produisant des cytokines telles que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6, qui coordonnent le recrutement et l'activation des leucocytes lors d'une infection (Austermann et al. 2022).

À l'inverse, lors de la phase de résolution de l'inflammation, les cellules dérivées des monocytes acquièrent des fonctions anti-inflammatoires et de réparation tissulaire qui favorisent l'élimination des débris cellulaires et la restauration des tissus (Das et al. 2015). Un mécanisme clé repose sur la production de l'interleukine-10 (IL-10), une cytokine régulatrice qui inhibe la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α et l'IL-6 dans les monocytes activés et d'autres cellules immunitaires (Mohanty et al. 2015). De plus, des sous-populations spécifiques de monocytes présentant des phénotypes régulateurs contribuent à la résolution de l'inflammation et à la réparation tissulaire, soulignant la plasticité fonctionnelle des monocytes dans l'équilibre entre la défense de l'hôte et l'homéostasie immunitaire (Das et al. 2015).

Des études récentes indiquent que les monocytes sont impliqués dans la mémoire immunitaire innée, communément appelée « trained immunity », où une exposition précédente à des agents microbiens provoque des altérations épigénétiques et métaboliques qui renforcent les réponses ultérieures à une infection (Bordon 2014). En présentant des antigènes et en sécrétant des médiateurs immunomodulateurs, les monocytes représentent un lien clé entre l'immunité innée

et l'immunité adaptative, affectant ainsi la force et la qualité des réponses immunitaires subséquentes (Jakubzick et al. 2017).

2.4. Régulation immunométabolique et mitochondriale de la viabilité des monocytes

Les monocytes présentent un métabolisme très actif qui contrôle de manière précise leur différenciation, leur activation et leurs rôles au sein du système immunitaire inné (Groh et al. 2018). L'immunité entraînée constitue un aspect clé de cette plasticité métabolique. Dans ce cadre, une stimulation temporaire par des ligands d'origine microbienne ou endogène entraîne une reprogrammation durable sur les plans métabolique et épigénétique des monocytes et de leurs progéniteurs (Guo et al. 2022). À l'occasion de l'immunité entraînée, des voies métaboliques comme la glycolyse, la glutaminolyse, la synthèse d'acides gras et le métabolisme du cholestérol sont intensifiées, ce qui permet aux monocytes d'élaborer des réponses secondaires plus efficaces face à des agents pathogènes non apparentés (Guo et al. 2022).

Le métabolisme mitochondrial joue un rôle central dans la régulation de l'activation, de la viabilité et de la différenciation des monocytes en intégrant les voies de signalisation bioénergétiques et inflammatoires (Ravi et al. 2014). Dans les monocytes au repos, la phosphorylation oxydative mitochondriale (OXPHOS) est une source majeure d'ATP, assurant l'homéostasie cellulaire basale et le maintien de l'équilibre redox au sein des cellules immunitaires innées circulantes (Hall et al. 2014). Les mitochondries produisent également des espèces réactives de l'oxygène (mtROS), qui agissent comme molécules de signalisation amplifiant les réponses antimicrobiennes et régulant les programmes transcriptionnels impliqués dans la production de cytokines (Hall et al. 2014). Dans les monocytes et les macrophages activés, les modifications du métabolisme mitochondrial influencent des voies immunologiques clés, notamment l'activation de l'inflammasome et la signalisation immunitaire innée (Hall et al. 2014). Les intermédiaires métaboliques produits lors du cycle de l'acide tricarboxylique (TCA) mitochondrial participent également à la régulation immunitaire en modulant les réseaux épigénétiques et transcriptionnels associés à l'expression des gènes inflammatoires (Hall et al. 2014). La dynamique mitochondriale, notamment les processus de biogenèse, contribue également à la plasticité fonctionnelle des monocytes en régulant la production d'énergie et l'adaptabilité métabolique lors de l'activation immunitaire (Ravi et al. 2014). À l'inverse, un dysfonctionnement mitochondrial dans les monocytes a été associé à des maladies inflammatoires chroniques, où une phosphorylation oxydative altérée et une signalisation mitochondriale anormale contribuent à une activation immunitaire persistante (Ravi et al. 2014).

3. La signalisation redox dans les monocytes

La signalisation redox constitue un mode fondamental de communication cellulaire, piloté par des réactions de transfert d'électrons médiées par les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ROS/RNS), ces dernières modifiant sélectivement les résidus protéiques sensibles au redox afin de réguler les cascades de signalisation (Tran et Mills 2024). La signalisation redox protectrice des monocytes repose sur une production finement régulée d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui agissent comme seconds messagers pour réguler l'activation de l'immunité innée, plutôt que de simplement induire des dommages oxydatifs (Canton et al. 2021). Les ROS physiologiques, produites par les NADPH oxydases et les mitochondries, modulent des voies clés telles que NF- κ B et PI3K/AKT, favorisant ainsi une expression contrôlée des cytokines et la survie cellulaire en contexte inflammatoire (Morris et al. 2022a). À l'inverse, la perturbation de cette homéostasie redox, caractérisée par une accumulation excessive des ROS, oriente la signalisation vers une inflammation pathologique et un dysfonctionnement cellulaire, soulignant le double nature, protectrice et délétère, de la biologie redox dans les monocytes (Manoharan et al. 2024).

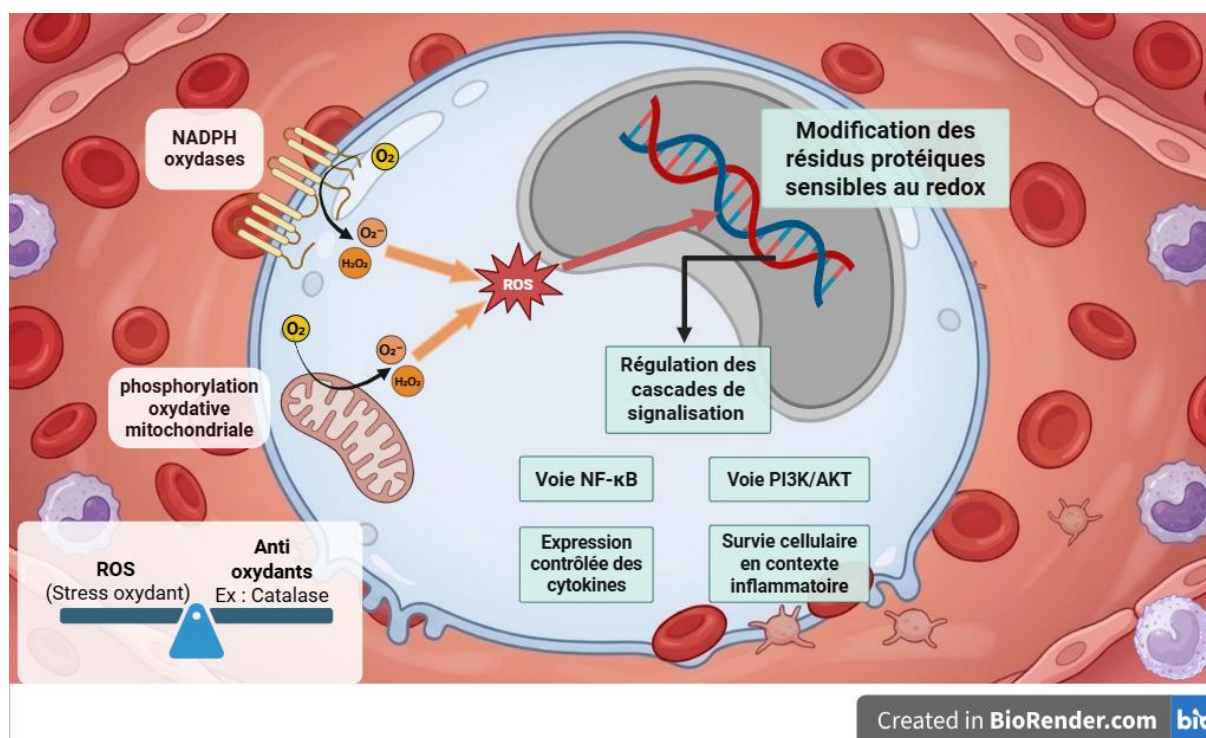


Figure 1.9 : La signalisation redox dans les monocytes (Crée par BioRender.com). *La production et le rôle des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans la signalisation cellulaire au sein d'une cellule monocyte. Les ROS sont principalement produites par les NADPH oxydases de la membrane plasmique et par phosphorylation oxydative mitochondriale, générant des espèces telles que le superoxyde ($O_2^{\cdot -}$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ces molécules redox-actives agissent comme messagers*

secondaires, modifiant les résidus protéiques sensibles à l'oxydoréduction et régulant ainsi les cascades de signalisation intracellulaires. Parmi les voies de signalisation clés influencées figurent NF- κ B et PI3K/AKT, qui contrôlent l'expression des cytokines et favorisent la survie cellulaire en conditions inflammatoires. L'équilibre entre la production des ROS et les défenses antioxydantes (par exemple, la catalase) détermine l'état redox cellulaire et l'intensité du stress oxydatif, influençant de manière cruciale les réponses immunitaires.

3.1. Le peroxyde d'hydrogène comme molécule de signalisation redox dans la fonction des cellules immunitaires

Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est une espèce réactive de l'oxygène relativement stable et perméable aux membranes. Il est à la fois un sous-produit du métabolisme aérobie et une molécule de signalisation finement régulée qui contrôle les processus redox dans les cellules immunitaires (Di Marzo et al. 2018). Dans un contexte immunologique, le H_2O_2 est principalement produit par les NADPH oxydases et les mitochondries, où il module les voies de signalisation intracellulaires par oxydation réversible des résidus de cystéine des protéines, influençant ainsi l'inflammation et les mécanismes de défense de l'hôte (Di Marzo et al. 2018).

3.2 Le stress oxydatif

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la capacité des systèmes antioxydants à les neutraliser, entraînant une accumulation d'intermédiaires réactifs au sein des cellules et des tissus (Pizzino et al. 2017). Au niveau moléculaire, un excès de ROS induit des dommages oxydatifs aux lipides, aux protéines et à l'ADN, tout en perturbant les voies de signalisation redox-sensibles qui régulent l'inflammation, le métabolisme et la différenciation cellulaire (Sies et Jones 2020). Les mitochondries jouent un rôle central dans ce processus, elles constituent à la fois une source primaire des ROS via la phosphorylation oxydative et une cible clé des dommages oxydatifs, amplifiant ainsi le dysfonctionnement cellulaire par un mécanisme de rétroaction positive (X. Xu et al. 2025). Il est crucial de noter que le stress oxydatif est désormais reconnu comme un facteur déterminant dans la pathogenèse de diverses maladies, notamment les maladies inflammatoires chroniques, le cancer et les maladies neurodégénératives, soulignant son double rôle à l'interface entre la signalisation et les lésions cellulaires (Forman et Zhang 2021).

3.3 Homéostasie redox et régulation inflammatoire médiées par la catalase dans les monocytes

Catalase est une enzyme antioxydant essentielle des monocytes, elle catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène, prévenant ainsi les dommages oxydatifs excessifs tout en préservant les processus de signalisation redox-dépendants (Nandi et al. 2019). Dans les monocytes, la catalase régule étroitement les espèces réactives de l'oxygène (ROS) intracellulaires générées lors de l'activation de la NADPH oxydase, maintenant ainsi l'homéostasie redox nécessaire à des réponses immunitaires contrôlées (Töcu et al. 2025). En limitant l'accumulation de peroxyde d'hydrogène, la catalase module indirectement les voies de signalisation redox-sensibles telles que NF- κ B et MAPK, influençant ainsi la production de cytokines et la signalisation inflammatoire (Gunawardena et al. 2019). Un dérèglement de l'activité de la catalase a été associé à un stress oxydatif accru et à des réponses inflammatoires aberrantes, soulignant son rôle crucial dans le maintien de l'intégrité fonctionnelle des monocytes (Park et al. 2016).

3.4 La régulation redox par la catalase orchestre le métabolisme mitochondrial et la viabilité des monocytes

La régulation redox par la catalase module de façon critique le métabolisme mitochondrial des monocytes en contrôlant les concentrations intracellulaires de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), un déterminant clé de la signalisation redox et de l'homéostasie cellulaire (Barbosa et al. 2013). En décomposant le H_2O_2 , la catalase prévient les dommages oxydatifs excessifs tout en préservant les voies de signalisation physiologiques dépendantes des espèces réactives de l'oxygène (ROS), essentielles au maintien de la fonction mitochondriale et à l'activation immunitaire (Geng et al. 2023). Le métabolisme mitochondrial des monocytes est étroitement lié à l'équilibre redox, les variations des concentrations de ROS influencent l'efficacité de la chaîne de transport d'électrons et la production d'ATP (Nolfi-Donagan et al. 2020). De façon importante, la signalisation contrôlée des ROS contribue à la reprogrammation métabolique lors de l'activation des monocytes, en reliant les signaux oxydatifs à la dynamique de la glycolyse et de la phosphorylation oxydative (Griffiths et al. 2017). L'activité de la catalase régule ainsi indirectement le rapport $NAD^+/NADH$ et l'état redox mitochondrial, deux éléments essentiels au maintien de la flexibilité bioénergétique et à l'adaptation cellulaire (Han et al. 2020). La perturbation de cet équilibre, notamment par une accumulation excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), entraîne un dysfonctionnement mitochondrial, une altération de la respiration et l'activation des voies apoptotiques (Marchi et al. 2012). À l'inverse, une régulation adéquate du potentiel redox par la catalase préserve l'intégrité mitochondriale et prévient les dommages

oxydatifs à l'ADN, aux protéines et aux lipides mitochondriaux, éléments essentiels à la survie des monocytes (Walton et Pizzitelli 2012). Cependant, une élimination excessive des ROS peut atténuer la signalisation redox nécessaire à des réponses immunitaires appropriées, soulignant ainsi l'importance d'un équilibre redox finement régulé (Manoharan et al. 2024). Ainsi, l'interaction entre la régulation redox par la catalase et le métabolisme mitochondrial apparaît comme un déterminant central de la viabilité et de la fonctionnalité des monocytes.

4. Problématique et test d'hypothèse

Les globules rouges sont classiquement reconnus pour leur rôle dans le transport de l'oxygène ; cependant, de plus en plus de données indiquent qu'ils participent également à l'immunomodulation par le biais d'interactions directes avec des cellules de l'immunité innée telles que les monocytes. Dans des conditions pathologiques notamment l'anémie, l'hypoxémie ou un dysfonctionnement de l'hémoglobine, les globules rouges peuvent présenter une capacité de transport d'oxygène réduite, ce qui peut altérer leurs propriétés biochimiques et redox. Ces globules rouges altérés peuvent libérer des espèces réactives de l'oxygène (ROS), de l'hème libre ou subir un remodelage membranaire, autant de phénomènes connus pour influencer l'activation et la survie des monocytes. Les monocytes sont très sensibles aux déséquilibres redox, et les variations de leur statut oxydatif intracellulaire peuvent déterminer leur viabilité, leur différenciation et leurs réponses inflammatoires. Malgré cela, l'impact du statut d'oxygénation des globules rouges sur l'homéostasie redox et la viabilité des monocytes reste insuffisamment caractérisé. Il est donc essentiel de déterminer si les globules rouges à faible capacité de transport d'oxygène induisent un stress oxydatif ou des effets cytotoxiques sur les monocytes. Nous formulons l'hypothèse que l'exposition à de tels globules rouges perturbe l'équilibre redox des monocytes, entraînant une augmentation du stress oxydatif et une diminution de la viabilité cellulaire. Cet effet pourrait dépendre de l'importance de l'altération fonctionnelle des globules rouges et des conditions d'oxygénation du microenvironnement.

Objectifs

Évaluer la viabilité des monocytes et les marqueurs de l'activité protectrice des cellules (catalase) après exposition aux globules rouges à capacité de transport d'oxygène réduite.

But

Montrer que les globules rouges ayant une capacité réduite de transport d'oxygène pourraient ainsi avoir un impact sur la viabilité et le statut redox des monocytes.

II. Matériel et méthodes

Confidentiel

III. Interprétation des résultats

Confidentiel

IV. Discussion

Confidentiel

V. Conclusion et Perspectives

Confidentiel

VI. Déclaration éthique

Dans le cadre de l'élaboration de ce mémoire en immunologie, des outils d'intelligence artificielle ont été utilisés de manière encadrée et transparente, principalement pour assister la rédaction, améliorer la qualité linguistique et faciliter l'organisation des idées. Toutes les hypothèses, analyses, résultats et conclusions relèvent exclusivement de la réflexion critique et de ma responsabilité. Une attention particulière a été accordée à la vérification des informations issues de la littérature scientifique afin de garantir leur fiabilité et leur conformité aux standards académiques. L'utilisation de ces outils s'inscrit dans le respect des principes d'intégrité scientifique, d'honnêteté académique et des recommandations éthiques en vigueur.

Références

- Alam, Md Zahidul, Samir Devalaraja, et Malay Haldar. 2017. « The Heme Connection: Linking Erythrocytes and Macrophage Biology ». *Frontiers in Immunology* 8 (janvier). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00033>.
- Almizraq, Ruqayyah J., Philip J. Norris, Heather Inglis, et al. 2018. « Blood Manufacturing Methods Affect Red Blood Cell Product Characteristics and Immunomodulatory Activity ». *Blood Advances* 2 (18): 2296-306. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018021931>.
- Anderson, H. Luke, Igor E. Brodsky, et Nilam S. Mangalmurti. 2018. « The Evolving Erythrocyte: Red Blood Cells as Modulators of Innate Immunity ». *Journal of Immunology* (Baltimore, Md. : 1950) 201 (5): 1343-51. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800565>.
- Antonelli, Antonella, Emanuele Salvatore Scarpa, et Mauro Magnani. 2021. « Human Red Blood Cells Modulate Cytokine Expression in Monocytes/Macrophages Under Anoxic Conditions ». *Frontiers in Physiology* 12 (février): 632682. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.632682>.
- Arthur, Connie M., Marie Hollenhorst, Shang-Chuen Wu, et al. 2024. « ABO Blood Groups and Galectins: Implications in Transfusion Medicine and Innate Immunity ». *Seminars in Immunology* 74-75: 101892. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2024.101892>.
- Ashline, David J., Maria Duk, Jolanta Lukasiewicz, Vernon N. Reinhold, Elwira Lisowska, et Ewa Jaskiewicz. 2015. « The structures of glycophorin C N-glycans, a putative component of the GPC receptor site for Plasmodium falciparum EBA-140 ligand ». *Glycobiology* 25 (5): 570-81. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwu188>.
- Austermann, Judith, Johannes Roth, et Katarzyna Barczyk-Kahlert. 2022. « The Good and the Bad: Monocytes' and Macrophages' Diverse Functions in Inflammation ». *Cells* 11 (12): 1979. <https://doi.org/10.3390/cells11121979>.
- Ayi, Kodjo, Ziyue Lu, Lena Serghides, et al. 2016. « CD47-SIRPα Interactions Regulate Macrophage Uptake of Plasmodium falciparum-Infected Erythrocytes and Clearance of Malaria In Vivo ». *Infection and Immunity* 84 (7): 2002-11. <https://doi.org/10.1128/IAI.01426-15>.
- Barbosa, Marina R., Igor H. Sampaio, Bruno G. Teodoro, et al. 2013. « Hydrogen Peroxide Production Regulates the Mitochondrial Function in Insulin Resistant Muscle Cells: Effect of Catalase Overexpression ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1832 (10): 1591-604. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.04.029>.
- Barshtein, Gregory, Leonid Livshits, Alexander Gural, et al. 2024. « Hemoglobin Binding to the Red Blood Cell (RBC) Membrane Is Associated with Decreased Cell Deformability ». *International Journal of Molecular Sciences* 25 (11): 5814. <https://doi.org/10.3390/ijms25115814>.
- 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>.
- Benghalem, Ibtissem, Warda Meziane, Zeyneb Hadjidj, et al. 2017. « High-Density Lipoprotein Immunomodulates the Functional Activities of Macrophage and Cytokines Produced during Ex Vivo Macrophage-CD4⁺ T Cell Crosstalk at the Recent-Onset Human Type 1 Diabetes ». *Cytokine* 96 (août): 59-70.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.03.001>.
- Bennett, V., et P. J. Stenbuck. 1979. « The Membrane Attachment Protein for Spectrin Is Associated with Band 3 in Human Erythrocyte Membranes ». *Nature* 280 (5722): 468-73. <https://doi.org/10.1038/280468a0>.
- Bernard, Nicholas J. 2021. « Another Function for Red Blood Cells ». *Nature Immunology* 22 (12): 1469-1469. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01081-2>.
- Bordon, Yvonne. 2014. « Innate Memory Training ». *Nature Reviews Immunology* 14 (11): 713-713. <https://doi.org/10.1038/nri3759>.
- Bratovcic, Amra. 2020. « Antioxidant Enzymes and Their Role in Preventing Cell Damage ». *Acta Scientifci Nutritional Health* 4 (3): 01-07.
<https://doi.org/10.31080/ASNH.2020.04.0659>.
- Braunstein, Ilana, Hozumi Motohashi, Tobias Dallenga, Ulrich E. Schaible, et Moran Benhar. 2025. « Redox Signaling in Innate Immunity and Inflammation: Focus on Macrophages and Neutrophils ». *Free Radical Biology & Medicine* 237 (septembre): 427-54. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.06.006>.
- Canny, Susan P., Susana L. Orozco, Natalie K. Thulin, et Jessica A. Hamerman. 2023. « Immune Mechanisms in Inflammatory Anemia ». *Annual Review of Immunology* 41 (avril): 405-29. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-125839>.
- Canton, Marcella, Ricardo Sánchez-Rodríguez, Iolanda Spera, et al. 2021. « Reactive Oxygen Species in Macrophages: Sources and Targets ». *Frontiers in Immunology* 12 (septembre): 734229. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.734229>.
- 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>.
- Chae, Byeong Suk. 2018. « Pretreatment of Low-Dose and Super-Low-Dose LPS on the Production of In Vitro LPS-Induced Inflammatory Mediators ». *Toxicological Research* 34 (1): 65-73. <https://doi.org/10.5487/TR.2018.34.1.065>.
- Chelikani, P., I. Fita, et P. C. Loewen. 2004. « Diversity of Structures and Properties among Catalases ». *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 61 (2): 192-208.
<https://doi.org/10.1007/s00018-003-3206-5>.
- Chen, Wei-Ren, Youqing Yu, Muhammad Zulfajri, Ping-Cheng Lin, et Chia C. Wang. 2017. « Phthalide Derivatives from Angelica Sinensis Decrease Hemoglobin Oxygen Affinity: A New Allosteric-Modulating Mechanism and Potential Use as 2,3-BPG

RÉFÉRENCES

- Functional Substitutes ». *Scientific Reports* 7 (juillet): 5504.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-04554-3>.
- Chen, Yuxin, Zhongyang Zhou, et Wang Min. 2018. « Mitochondria, Oxidative Stress and Innate Immunity ». *Frontiers in Physiology* 9 (octobre): 1487.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01487>.
- Comità, Stefano, Paola Valentino, Teresa Ceglie, et al. 2024. « Protocol for reticulocyte enrichment from low-volume human blood samples from alpha-thalassemic and healthy participants ». *STAR Protocols* 5 (4): 103455.
<https://doi.org/10.1016/j.xpro.2024.103455>.
- Crawford, Kyler S., et Brian F. Volkman. 2023. « Prospects for Targeting ACKR1 in Cancer and Other Diseases ». *Frontiers in Immunology* 14: 1111960.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1111960>.
- Dahmani, Zoheir, Lynda Addou-Klouche, Florence Gizard, et al. 2020. « Metformin Partially Reverses the Inhibitory Effect of Co-Culture with ER-/PR-/HER2+ Breast Cancer Cells on Biomarkers of Monocyte Antitumor Activity ». *PLOS ONE* 15 (10): e0240982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240982>.
- Dahou, Sara, Mohammed Chems-Eddine Smahi, Wafa Nouari, et al. 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 (juin): 107476. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107476>.
- Das, Amitava, Mithun Sinha, Soma Datta, et al. 2015. « Monocyte and Macrophage Plasticity in Tissue Repair and Regeneration ». *The American Journal of Pathology* 185 (10): 2596-606. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.06.001>.
- Dash, Shiba Prasad, Saloni Gupta, et Pranita P. Sarangi. 2024. « Monocytes and macrophages: Origin, homing, differentiation, and functionality during inflammation ». *Heliyon* 10 (8): e29686.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29686>.
- Di Marzo, Noemi, Elisa Chisci, et Roberto Giovannoni. 2018. « The Role of Hydrogen Peroxide in Redox-Dependent Signaling: Homeostatic and Pathological Responses in Mammalian Cells ». *Cells* 7 (10): 156. <https://doi.org/10.3390/cells7100156>.
- 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>.
- 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>.
- Drvenica, Ivana T., Ana Z. Stančić, Irina S. Maslovarić, Drenka I. Trivanović, et Vesna Lj. Ilić. 2022. « Extracellular Hemoglobin: Modulation of Cellular Functions and Pathophysiological Effects ». *Biomolecules* 12 (11): 1708.
<https://doi.org/10.3390/biom12111708>.

RÉFÉRENCES

- Dzierzak, Elaine, et Sjaak Philipsen. 2013. « Erythropoiesis: Development and Differentiation ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 3 (4): a011601. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011601>.
- Elahi, Shokrollah. 2026. « Immune Regulation by Erythroid Cells: How Erythroid Progenitor Cells and Mature Red Blood Cells Shape Immunity ». *Nature Reviews Immunology*, mai 5, 1-17. <https://doi.org/10.1038/s41577-026-01303-4>.
- 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 (12 Pt 2): S4-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.2206007>.
- Forman, Henry Jay, et Hongqiao Zhang. 2021. « Targeting Oxidative Stress in Disease: Promise and Limitations of Antioxidant Therapy ». *Nature Reviews Drug Discovery* 20 (9): 689-709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>.
- Geissmann, Frederic, Markus G. Manz, Steffen Jung, Michael H. Sieweke, Miriam Merad, et Klaus Ley. 2010. « Development of monocytes, macrophages and dendritic cells ». *Science (New York, N.Y.)* 327 (5966): 656-61. <https://doi.org/10.1126/science.1178331>.
- Geng, Shuo, RuiCi Lin, Yajun Wu, Jing Wang, et Liwu Li. 2023. « Modulation of Innate Immune Memory Dynamics by Subcellular Reactive Oxygen Species ». *Antioxidants & Redox Signaling* 39 (16-18): 1027-38. <https://doi.org/10.1089/ars.2023.0304>.
- Ghasemi, Mahshid, Tyron Turnbull, Sonia Sebastian, et Ivan Kempson. 2021. « The MTT Assay: Utility, Limitations, Pitfalls, and Interpretation in Bulk and Single-Cell Analysis ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (23): 12827. <https://doi.org/10.3390/ijms222312827>.
- Gilardini Montani, M. S., R. Santarelli, M. Granato, et al. 2019. « EBV Reduces Autophagy, Intracellular ROS and Mitochondria to Impair Monocyte Survival and Differentiation ». *Autophagy* 15 (4): 652-67. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1536530>.
- Ginhoux, Florent, et Steffen Jung. 2014. « Monocytes and Macrophages: Developmental Pathways and Tissue Homeostasis ». *Nature Reviews Immunology* 14 (6): 392-404. <https://doi.org/10.1038/nri3671>.
- Glodek, Aleksandra M., Rossen Mirchev, David E. Golan, et al. 2010. « Ligation of complement receptor 1 increases erythrocyte membrane deformability ». *Blood* 116 (26): 6063-71. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-273904>.
- Gomez-Cambronero, Julian. 2001. « THE OXYGEN DISSOCIATION CURVE OF HEMOGLOBIN: BRIDGING THE GAP BETWEEN BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY ». *Journal of chemical education* 78 (6): 757. <https://doi.org/10.1021/ed078p757>.
- Griffiths, Helen R., Dan Gao, et Chathyan Pararasa. 2017. « Redox Regulation in Metabolic Programming and Inflammation ». *Redox Biology* 12 (août): 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.023>.

- Groh, Laszlo, Samuel T. Keating, Leo A. B. Joosten, Mihai G. Netea, et Niels P. Riksen. 2018. « Monocyte and Macrophage Immunometabolism in Atherosclerosis ». *Seminars in Immunopathology* 40 (2): 203-14. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0656-7>.
- Guilliams, Martin, Florent Ginhoux, Claudia Jakubzick, et al. 2014. « Dendritic Cells, Monocytes and Macrophages: A Unified Nomenclature Based on Ontogeny ». *Nature Reviews Immunology* 14 (8): 571-78. <https://doi.org/10.1038/nri3712>.
- Gunawardena, Dhanushka, Ritesh Raju, et Gerald Münch. 2019. « Hydrogen Peroxide Mediates Pro-Inflammatory Cell-to-Cell Signaling: A New Therapeutic Target for Inflammation? » *Neural Regeneration Research* 14 (8): 1430-37. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.253529>.
- Guo, Zhigang, Lixue Wang, Hongjian Liu, et Yuhuai Xie. 2022. « Innate Immune Memory in Monocytes and Macrophages: The Potential Therapeutic Strategies for Atherosclerosis ». *Cells* 11 (24): 4072. <https://doi.org/10.3390/cells11244072>.
- Hadjidj, Zeyneb, Rabia Messali, et Mourad Aribi. 2020. « Lack of Cell Movement Impairs Survival of Peripheral Blood IL-2-Stimulated Natural Killer Cells Originating from Solid Cancer and Promotes Red Blood Cells to Induce Their Switch toward a Regulatory Phenotype ». *Immunology Letters* 221 (mai): 6-17. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.02.002>.
- Hall, Christopher J., Leslie E. Sanderson, Kathryn E. Crosier, et Philip S. Crosier. 2014. « Mitochondrial Metabolism, Reactive Oxygen Species, and Macrophage Function-Fishing for Insights ». *Journal of Molecular Medicine* (Berlin, Germany) 92 (11): 1119-28. <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1186-6>.
- Hampton, Mark B., et Sten Orrenius. 1997. « Dual Regulation of Caspase Activity by Hydrogen Peroxide: Implications for Apoptosis ». *FEBS Letters* 414 (3): 552-56. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)01068-5](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)01068-5).
- Han, Wei, Joshua P. Fessel, Taylor Sherrill, Emily G. Kocurek, Fiona E. Yull, et Timothy S. Blackwell. 2020. « Enhanced expression of catalase in mitochondria modulates NF-κB dependent lung inflammation through alteration of metabolic activity in macrophages ». *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 205 (4): 1125-34. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900820>.
- Helms, Christine C., Mark T. Gladwin, et Daniel B. Kim-Shapiro. 2018. « Erythrocytes and Vascular Function: Oxygen and Nitric Oxide ». *Frontiers in Physiology* 9 (février): 125. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00125>.
- Herb, Marc, et Michael Schramm. 2021. « Functions of ROS in Macrophages and Antimicrobial Immunity ». *Antioxidants* 10 (2): 313. <https://doi.org/10.3390/antiox10020313>.
- Hoeffel, Guillaume, et Florent Ginhoux. 2015. « Ontogeny of Tissue-Resident Macrophages ». *Frontiers in Immunology* 6 (septembre): 486. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00486>.

- Honda, Teruko, et Hiroyuki Inagawa. 2023. « Utility of In Vitro Cellular Models of Low-Dose Lipopolysaccharide in Elucidating the Mechanisms of Anti-Inflammatory and Wound-Healing-Promoting Effects of Lipopolysaccharide Administration In Vivo ». *International Journal of Molecular Sciences* 24 (18): 14387. <https://doi.org/10.3390/ijms241814387>.
- Hotz, Meghan J., Danielle Qing, Michael G. S. Shashaty, et al. 2018. « Red Blood Cells Homeostatically Bind Mitochondrial DNA through TLR9 to Maintain Quiescence and to Prevent Lung Injury ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 197 (4): 470-80. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1161OC>.
- Hunter, Melissa, Yijie Wang, Tim Eubank, Christopher Baran, Patrick Nana-Sinkam, et Clay Marsh. 2009. « Survival of monocytes and macrophages and their role in health and disease ». *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 14 (janvier): 4079-102. <https://doi.org/10.2741/3514>.
- Ihanus, Eveliina, Liisa Uotila, Anne Toivanen, et al. 2003. « Characterization of ICAM-4 Binding to the I Domains of the CD11a/CD18 and CD11b/CD18 Leukocyte Integrins ». *European Journal of Biochemistry* 270 (8): 1710-23. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03528.x>.
- 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>.
- Jimenez-Trinidad, Francisco Rafael, Sofia Morini, Armanda Buffon, et al. 2026. « Reactive Oxygen and Nitrogen Species on Monocyte and Macrophage Biology ». *Antioxidants* 15 (3): 389. <https://doi.org/10.3390/antiox15030389>.
- Kantari, Chahrazade, Magali Pederzoli-Ribeil, et Véronique Witko-Sarsat. 2008. « The Role of Neutrophils and Monocytes in Innate Immunity ». *Contributions to Microbiology* 15: 118-46. <https://doi.org/10.1159/000136335>.
- Kapellos, Theodore S., Lorenzo Bonaguro, Ioanna Gemünd, et al. 2019. « Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases ». *Frontiers in Immunology* 10 (août). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02035>.
- Karlmark, K. R., F. Tacke, et I. R. Dunay. 2012. « Monocytes in health and disease – Minireview ». *European Journal of Microbiology & Immunology* 2 (2): 97-102. <https://doi.org/10.1556/EuJMI.2.2012.2.1>.
- Klei, Thomas R. L., Sanne M. Meinderts, Timo K. van den Berg, et Robin van Bruggen. 2017. « From the Cradle to the Grave: The Role of Macrophages in Erythropoiesis and Erythrophagocytosis ». *Frontiers in Immunology* 8: 73. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00073>.
- Lam, L. K. Metthew, Nathan J. Klingensmith, Layal Sayegh, et al. 2024. « Red Blood Cells Capture and Deliver Bacterial DNA to Drive Host Responses during Polymicrobial Sepsis ». *The Journal of Clinical Investigation* 135 (4): e182127. <https://doi.org/10.1172/JCI182127>.

- Li, He, et George Lykotrafitis. 2014. « Erythrocyte Membrane Model with Explicit Description of the Lipid Bilayer and the Spectrin Network ». *Biophysical Journal* 107 (3): 642-53. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.06.031>.
- Manoharan, Renuka Ramalingam, Ankush Prasad, Pavel Pospíšil, et Julia Kzhyshkowska. 2024. « ROS Signaling in Innate Immunity via Oxidative Protein Modifications ». *Frontiers in Immunology* 15: 1359600. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1359600>.
- Marchi, Saverio, Carlotta Giorgi, Jan M. Suski, et al. 2012. « Mitochondria-Ros Crosstalk in the Control of Cell Death and Aging ». *Journal of Signal Transduction* 2012: 329635. <https://doi.org/10.1155/2012/329635>.
- Marengo, Barbara, Mariapaola Nitti, Anna Lisa Furfaro, et al. 2016. « Redox Homeostasis and Cellular Antioxidant Systems: Crucial Players in Cancer Growth and Therapy ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016: 6235641. <https://doi.org/10.1155/2016/6235641>.
- McGowan, P. E., J. Reglinski, W. E. Smith, R. Wilson, et R. D. Sturrock. 1992. « Studies of Oxidative Stress in Cellular Systems. The Interaction of Monocytes and Erythrocytes ». *FEBS Letters* 314 (3): 455-57. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(92\)81525-q](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)81525-q).
- Merrill, Samuel A., et Robert A. Brodsky. 2018. « Complement-Driven Anemia: More than Just Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria ». *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2018 (1): 371-76. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.371>.
- Meterfi, Farah Sara, Souad Zoudji, Nour Elhouda Bendjeff, et al. 2025. « Passive physical barrier modulates UVB-induced METosis-related MPO expression and activity, 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase, and the shift of tissue-resident macrophages toward M1-associated iNOS ». *Frontiers in Immunology* 16 (août): 1583493. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1583493>.
- Miyaike, J., Y. Iwasaki, A. Takahashi, et al. 2002. « Regulation of circulating immune complexes by complement receptor type 1 on erythrocytes in chronic viral liver diseases ». *Gut* 51 (4): 591-96. <https://doi.org/10.1136/gut.51.4.591>.
- Mizobuchi, Haruka, et Gen-Ichiro Soma. 2021. « Low-dose lipopolysaccharide as an immune regulator for homeostasis maintenance in the central nervous system through transformation to neuroprotective microglia ». *Neural Regeneration Research* 16 (10): 1928-34. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.308067>.
- Mohandas, Narla, et Patrick G. Gallagher. 2008. « Red cell membrane: past, present, and future ». *Blood* 112 (10): 3939-48. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-161166>.
- Mohanty, Subhasis, Samit R. Joshi, Ikuyo Ueda, et al. 2015. « Prolonged Proinflammatory Cytokine Production in Monocytes Modulated by Interleukin 10 after Influenza Vaccination in Older Adults ». *The Journal of Infectious Diseases* 211 (7): 1174-84. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu573>.
- Monguió-Tortajada, Marta, Marcella Franquesa, Maria-Rosa Sarrias, et Francesc E. Borràs. 2018. « Low doses of LPS exacerbate the inflammatory response and trigger death on

RÉFÉRENCES

- TLR3-primed human monocytes ». *Cell Death & Disease* 9 (5): 499.
<https://doi.org/10.1038/s41419-018-0520-2>.
- Morris, Gerwyn, Maria Gevezova, Victoria Sarafian, et Michael Maes. 2022a. « Redox Regulation of the Immune Response ». *Cellular & Molecular Immunology* 19 (10): 1079-101. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00902-0>.
- Morris, Gerwyn, Maria Gevezova, Victoria Sarafian, et Michael Maes. 2022b. « Redox Regulation of the Immune Response ». *Cellular & Molecular Immunology* 19 (10): 1079-101. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00902-0>.
- Muri, Jonathan, et Manfred Kopf. 2021. « Redox Regulation of Immunometabolism ». *Nature Reviews Immunology* 21 (6): 363-81. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00478-8>.
- Muszynski, Jennifer A., Justin Bale, Jyotsna Nateri, et al. 2015. « Supernatants from Stored Red Blood Cell (RBC) Units, but Not RBC-Derived Microvesicles, Suppress Monocyte Function in Vitro ». *Transfusion* 55 (8): 1937-45.
<https://doi.org/10.1111/trf.13084>.
- 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>.
- Nandi, Ankita, Liang-Jun Yan, Chandan Kumar Jana, et Nilanjana Das. 2019. « Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019: 9613090.
<https://doi.org/10.1155/2019/9613090>.
- Narasimhan, Prakash Babu, Paola Marcovecchio, Anouk A. J. Hamers, et Catherine C. Hedrick. 2019. « Nonclassical Monocytes in Health and Disease ». *Annual Review of Immunology* 37 (avril): 439-56. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053119>.
- Netea, Mihai G., Jorge Domínguez-Andrés, Luis B. Barreiro, et al. 2020. « Defining Trained Immunity and Its Role in Health and Disease ». *Nature Reviews Immunology* 20 (6): 375-88. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>.
- Niu, Chunxiao, et Jiyan Zhang. 2024. « Immunoregulation Role of the Erythroid Cells ». *Frontiers in Immunology* 15 (octobre). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1466669>.
- Nolfi-Donagan, Deirdre, Andrea Braganza, et Sruti Shiva. 2020. « Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement ». *Redox Biology* 37 (août): 101674.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101674>.
- Nouari, Wafa, Lamia Ysmail-Dahlouk, et Mourad Aribi. 2016. « Vitamin D3 Enhances Bactericidal Activity of Macrophage against Pseudomonas Aeruginosa ». *International Immunopharmacology* 30 (janvier): 94-101.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.11.033>.

- Novitzky-Basso, Igor, et Antal Rot. 2012. « Duffy Antigen Receptor for Chemokines and Its Involvement in Patterning and Control of Inflammatory Chemokines ». *Frontiers in Immunology* 3: 266. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00266>.
- Ożańska, Agnieszka, Donata Szymczak, et Justyna Rybka. 2020. « Pattern of Human Monocyte Subpopulations in Health and Disease ». *Scandinavian Journal of Immunology* 92 (1): e12883. <https://doi.org/10.1111/sji.12883>.
- Palis, James. 2014. « Primitive and definitive erythropoiesis in mammals ». *Frontiers in Physiology* 5 (janvier): 3. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00003>.
- Palis, James. 2024. « Erythropoiesis in the Mammalian Embryo ». *Experimental Hematology* 136 (août): 104283. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2024.104283>.
- Papadopoulos, Charalampos, Maria Panopoulou, Konstantinos Anagnostopoulos, et Ioannis Tentes. 2021. « Immune and Metabolic Interactions of Human Erythrocytes: A Molecular Perspective ». *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets* 21 (5): 843-53. <https://doi.org/10.2174/1871530320666201104115016>.
- Parihar, Arti, Timothy D. Eubank, et Andrea I. Doseff. 2010. « Monocytes and Macrophages Regulate Immunity through Dynamic Networks of Survival and Cell Death ». *Journal of Innate Immunity* 2 (3): 204-15. <https://doi.org/10.1159/000296507>.
- Park, Ye Seul, Md Jamal Uddin, Lingjuan Piao, Inah Hwang, Jung Hwa Lee, et Hunjoo Ha. 2016. « Novel Role of Endogenous Catalase in Macrophage Polarization in Adipose Tissue ». *Mediators of Inflammation* 2016: 8675905. <https://doi.org/10.1155/2016/8675905>.
- Patel, Amit A., Yan Zhang, James N. Fullerton, et al. 2017. « The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation ». *The Journal of Experimental Medicine* 214 (7): 1913-23. <https://doi.org/10.1084/jem.20170355>.
- Patel, Sagar, Alvin Jose, et Shamim S. Mohiuddin. 2026. « Physiology, Oxygen Transport And Carbon Dioxide Dissociation Curve ». In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539815/>.
- Pizzino, Gabriele, Natasha Irrera, Mariapaola Cucinotta, et al. 2017. « Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017: 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
- Ramond, Elodie, Anne Jamet, Mathieu Coureuil, et Alain Charbit. 2019. « Pivotal Role of Mitochondria in Macrophage Response to Bacterial Pathogens ». *Frontiers in Immunology* 10: 2461. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02461>.
- Randolph, Gwendalyn J., Claudia Jakubzick, et Chunfeng Qu. 2008. « Antigen Presentation by Monocytes and Monocyte-Derived Cells ». *Current Opinion in Immunology* 20 (1): 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.10.010>.
- Ravi, Saranya, Tanecia Mitchell, Philip Kramer, Balu Chacko, et Victor M. Darley-Usmar. 2014. « Mitochondria in Monocytes and Macrophages-Implications for Translational and Basic Research ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 53 (août): 202-7. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.05.019>.

- Ray, Paul D., Bo-Wen Huang, et Yoshiaki Tsuji. 2012. « Reactive Oxygen Species (ROS) Homeostasis and Redox Regulation in Cellular Signaling ». *Cellular Signalling* 24 (5): 981-90. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008>.
- Reithmeier, Reinhart A. F., Joseph R. Casey, Antreas C. Kalli, Mark S. P. Sansom, Yilmaz Alguel, et So Iwata. 2016. « Band 3, the Human Red Cell Chloride/Bicarbonate Anion Exchanger (AE1, SLC4A1), in a Structural Context ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1858 (7 Pt A): 1507-32. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.03.030>.
- Richardson, Arleen, et Sergey Fedoroff. 1997. « Quantification of Cells in Culture ». In *Protocols for Neural Cell Culture*, édité par Sergey Fedoroff et Arleen Richardson. Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2586-5_16.
- Ripoche, Pierre, Olivier Bertrand, Pierre Gane, Connie Birkenmeier, Yves Colin, et Jean-Pierre Cartron. 2004. « Human Rhesus-Associated Glycoprotein Mediates Facilitated Transport of NH(3) into Red Blood Cells ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (49): 17222-27. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403704101>.
- Roiniotis, John, Hang Dinh, Paul Masendycz, et al. 2009. « Hypoxia Prolongs Monocyte/Macrophage Survival and Enhanced Glycolysis Is Associated with Their Maturation under Aerobic Conditions ». *Journal of Immunology* (Baltimore, Md. : 1950) 182 (12): 7974-81. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0804216>.
- Ropert, Catherine. 2018. « How toll-like receptors reveal monocyte plasticity: the cutting edge of antiinflammatory therapy ». *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 76 (4): 745-55. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2959-9>.
- Saravia, Jordy, Jana L. Raynor, Nicole M. Chapman, Seon Ah Lim, et Hongbo Chi. 2020. « Signaling Networks in Immunometabolism ». *Cell Research* 30 (4): 328-42. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0301-1>.
- Satchwell, Timothy J., et Ashley M. Toye. 2021. « Band 3, an essential red blood cell hub of activity ». *Haematologica* 106 (11): 2792-93. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278643>.
- Sen Gupta, Anirban. 2019. « HEMOGLOBIN-BASED OXYGEN CARRIERS: CURRENT STATE-OF-THE-ART AND NOVEL MOLECULES ». *Shock (Augusta, Ga.)* 52 (1): 70-83. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001009>.
- Serbina, Natalya V., Ting Jia, Tobias M. Hohl, et Eric G. Pamer. 2008. « Monocyte-Mediated Defense Against Microbial Pathogens ». *Annual review of immunology* 26: 421-52. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090326>.
- Sies, Helmut, et Dean P. Jones. 2020. « Reactive Oxygen Species (ROS) as Pleiotropic Physiological Signalling Agents ». *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 21 (7): 363-83. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>.
- Tang, Pu, et Huaquan Wang. 2023. « Regulation of Erythropoiesis: Emerging Concepts and Therapeutic Implications ». *Hematology* (Amsterdam, Netherlands) 28 (1): 2250645. <https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2250645>.

- Teer, Eman, Danzil E. Joseph, Richard H. Glashoff, et M. Faadiel Essop. 2021. « Monocyte/Macrophage-Mediated Innate Immunity in HIV-1 Infection: From Early Response to Late Dysregulation and Links to Cardiovascular Diseases Onset ». *Virologica Sinica* 36 (4): 565-76. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00332-0>.
- Țocu, George, Bogdan Ioan Ștefănescu, Loredana Stavăr Matei, et Lavinia Țocu. 2025. « Phagocyte NADPH Oxidase NOX2-Derived Reactive Oxygen Species in Antimicrobial Defense: Mechanisms, Regulation, and Therapeutic Potential—A Narrative Review ». *Antioxidants* 15 (1): 55. <https://doi.org/10.3390/antiox15010055>.
- Trachootham, Dunyaporn, Weiqin Lu, Marcia A. Ogasawara, Nilsa Rivera-Del Valle, et Peng Huang. 2008. « Redox Regulation of Cell Survival ». *Antioxidants & Redox Signaling* 10 (8): 1343-74. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1957>.
- Tran, Nhien, et Evanna L. Mills. 2024. « Redox regulation of macrophages ». *Redox Biology* 72 (mars): 103123. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103123>.
- Trzebanski, Sébastien, Jung-Seok Kim, Niss Larossi, et al. 2024. « Classical monocyte ontogeny dictates their functions and fates as tissue macrophages ». *Immunity* 57 (6): 1225-1242.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.04.019>.
- Tsiftoglou, Asterios S., Ioannis S. Vizirianakis, et John Strouboulis. 2009. « Erythropoiesis: Model Systems, Molecular Regulators, and Developmental Programs ». *IUBMB Life* 61 (8): 800-830. <https://doi.org/10.1002/iub.226>.
- Walton, Paul A., et Michael Pizzitelli. 2012. « Effects of Peroxisomal Catalase Inhibition on Mitochondrial Function ». *Frontiers in Physiology* 3 (avril): 108. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00108>.
- Wculek, Stefanie K., Gillian Dunphy, Ignacio Heras-Murillo, Annalaura Mastrangelo, et David Sancho. 2022. « Metabolism of Tissue Macrophages in Homeostasis and Pathology ». *Cellular & Molecular Immunology* 19 (3): 384-408. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00791-9>.
- Wiesner, J., H. Jomaa, M. Wilhelm, et al. 1997. « Host Cell Factor CD59 Restricts Complement Lysis of Plasmodium Falciparum-Infected Erythrocytes ». *European Journal of Immunology* 27 (10): 2708-13. <https://doi.org/10.1002/eji.1830271034>.
- Williams, Helen, Corinne Mack, Rana Baraz, et al. 2023. « Monocyte Differentiation and Heterogeneity: Inter-Subset and Interindividual Differences ». *International Journal of Molecular Sciences* 24 (10): 8757. <https://doi.org/10.3390/ijms24108757>.
- Wolf, Anja A., Alberto Yáñez, Pijus K. Barman, et Helen S. Goodridge. 2019. « The Ontogeny of Monocyte Subsets ». *Frontiers in Immunology* 10: 1642. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01642>.
- Xu, Jia, Che Chen, Han-Ying Yuan, et al. 2026. « Reappraising Heme Oxygenase-1 as a Ferroptosis Modulator in Atherosclerosis: A Mechanism-Focused Review ». *Frontiers in Immunology* 17 (février). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1737751>.
- Xu, Xieyang, Yan Pang, et Xianqun Fan. 2025. « Mitochondria in Oxidative Stress, Inflammation and Aging: From Mechanisms to Therapeutic Advances ». *Signal*

- Transduction and Targeted Therapy* 10 (1): 190. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02253-4>.
- Yona, Simon, Ki-Wook Kim, Yochai Wolf, et al. 2013. « Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis ». *Immunity* 38 (1): 79-91. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.12.001>.
- Ziegler-Heitbrock, Loems, et Thomas P. J. Hofer. 2013. « Toward a Refined Definition of Monocyte Subsets ». *Frontiers in Immunology* 4 (février): 23. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00023>.
- Zivot, Andrea, Jeffrey M. Lipton, Anupama Narla, et Lionel Blanc. 2018. « Erythropoiesis: Insights into Pathophysiology and Treatments in 2017 ». *Molecular Medicine* (Cambridge, Mass.) 24 (1): 11. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0011-z>.
- Zoheir, Dahmani, Lynda Addou-Klouche, Florence Gizard, et al. 2020. *Phenotypic functional activities of monocyte change during crosstalk with breast cancer cell and enhancing effect of metformin of IFN- γ -associated antitumor cytokine production*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.14.949412>.
- Žoldáková, Miroslava, Michal Novotný, Krishna P. Khakurel, et Gabriel Žoldák. 2025. « Hemoglobin Variants as Targets for Stabilizing Drugs ». *Molecules* (Basel, Switzerland) 30 (2): 385. <https://doi.org/10.3390/molecules30020385>.