



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

UNIVERSITE de TLEMCEM

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

Département de Biologie

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie W04144100



Mémoire

Présentée par

**Loubna KACEMI**

En vue de l'obtention du

**Diplôme de MASTER en Immunologie**

Thème

**Effet d'un vaccin anti-covid19 inactivé sur la production de  
calcium extracellulaire par les monocytes**

Soutenu le 28/07/2021, devant le jury composé de :

<b>Président</b>	<b>SMAHI Mohammed Chemseddine</b>	<b>Professeur</b>
<b>Examinatrice</b>	<b>ELMEZOUAR Chahrazed</b>	<b>Docteure</b>
<b>Encadrante</b>	<b>Souheila Amal BENMANSOUR</b>	<b>Docteure</b>

**Résumé**

**Introduction :** Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère est un virus qui provoque une réponse immunitaire via les monocytes initialement, ces derniers sécrètent des différents types de cytokines et consomment des ions de calcium qui ont été indiqués comme un second messager régulant la réponse innée, stimule l'immunité adaptative et améliore la mémoire immunitaire innée.

**Objectif :** La consommation des ions de calcium extracellulaire par les monocytes infectés par le syndrome respiratoire aigu sévère et son intérêt dans la mémoire immunitaire a été étudiée.

**Matériels et Méthodes :** les monocytes ont été isolés à partir des cellules mononucléées du sang périphérique d'un donneur sain, après ils ont été infectés par le virus SARS-CoV-2 inactivé puis incubés pour avoir la consommation des ions de calcium.

**Mots clé :** monocytes, SARS-CoV-2, mémoire immunitaire innée, calcium extracellulaire.

**Abstract**

**Introduction :** The Severe Acute Respiratory Syndrome Corona virus is a virus that induces an immune response via monocytes initially, the latter secreting different types of cytokines and consuming calcium ions which has been indicated as a second messenger regulating the innate response, stimulates adaptive immunity and improves innate immune memory.

**Objective :** The consumption of extra-cellular calcium ions by monocytes infected with and its sars cov2 interest in immune memory was studied.

**Materials and Methods :** monocytes were isolated from peripheral blood mononuclear cells of a healthy donor, after they were infected with the inactivated sars cov2 virus and then incubated for consumption of calcium ions.

**Key words :** monocytes, SARS-COV-2, innate immune memory, extracellular calcium.

**مقدمة:** فيروس كورونا أو المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة هو فيروس يحفز الاستجابة المناعية عبر الخلايا الأحادية في البداية، حيث تفرز هذه الأخيرة أنواعاً مختلفة من السيتوكينات وتستهلك أيونات الكالسيوم والتي تمت الإشارة إليها كمرسل ثانٍ. ينظم الاستجابة الفطرية ويحفز المناعة التكيفية ويحسن الذاكرة المناعية الفطرية

**الهدف:** تمت دراسة استهلاك أيونات الكالسيوم خارج الخلية بواسطة الخلايا الأحادية المصابة بالمتلازمة التنفسية الحادة واهتمامها بالذاكرة المناعية

**المواد والطرق:** تم عزل الخلايا الأحادية من مجموع خلايا دم متبرع سليم ثم تمت إصابة هذه الخلايا بفيروس المتلازمة التنفسية الحادة الغير فعال ثم حضنها من أجل دراسة استهلاكها لأيونات الكالسيوم

**كلمات البحث:** الخلايا الأحادية، فيروس المتلازمة التنفسية الحادة، الذاكرة المناعية، أيونات الكالسيوم

Avant-propos

Ce travail a été effectué au niveau de Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie (BIOMOLIM), Université de TLEMCEM, sous la direction du Professeur Mourad ARIBI.

Je remercie tous d'abord DIEU de m'avoir donnée le courage, la volonté, la puissance et la santé a effectué mes études, le Professeur Mourad ARIBI qui nous aide avec ces connaissances et ces expériences, ma sincère reconnaissance à toute l'équipe de Laboratoire BIOMOLIM Dr. wafa NOUARI, Dr Meroua Miliani, mon encadrante Dr. Souheila BENMANSOUR, l'ingénieure de Labo Mme Rabia Messali.

Je tiens à remercier les membres du jury, d'avoir accepté d'évaluer ce travail et de me consacrer un peu de leur temps, malgré leurs obligations professionnelles

*Je dédie ce travail à :*

*Mes chers parents qui m'encouragent toujours à réussir et exceller*

*Mes chères sœurs : Hind, Selma, Aouicha, Djazia et Hidayet*

*Mes copines : Meriem, Nihel, Nour el Houda, Sabrina et Soumia*

*Mon marié, ma grand-mère, mon oncle, mes tantes et toute personne qui m'a aidé.*

*Merci infiniment*

<b>Table des matières</b>	<b>VII</b>
<b>Table des matières</b>	
<b>Résumé</b>	<b>III</b>
<b>Abstract</b>	<b>IV</b>
<b>Résumé en Arabe</b>	<b>V</b>
<b>Avant-propos</b>	<b>VI</b>
<b>Table des matières</b>	<b>VII</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>IX</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>X</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>XI</b>
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre1 Revue de littérature</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Monocyte</b>	<b>2</b>
<b>1.1.1 Définition</b>	<b>2</b>
<b>1.1.2 Structure</b>	<b>3</b>
<b>1.1.3 Rôle</b>	<b>3</b>
<b>1.1.4 Origine</b>	<b>4</b>
<b>1.1.5 Les sous populations</b>	<b>5</b>
<b>1.1.6 Marqueurs membranaires et molécules sécrétés</b>	<b>7</b>
<b>1.1.7 MO et inflammation</b>	<b>9</b>
<b>1.1.8 MO et mémoire immunitaire :</b>	<b>11</b>
<b>1.2 COVID-19</b>	<b>12</b>
<b>1.2.1 <i>Coronaviridae</i></b>	<b>12</b>
<b>1.2.2 Épidémiologie de la maladie</b>	<b>12</b>
<b>1.2.3 Physiopathologie de la maladie</b>	<b>13</b>
<b>1.2.3.1 Le génome du SARS-CoV-2</b>	<b>13</b>
<b>1.2.3.2 Récepteur ACE2</b>	<b>14</b>
<b>1.2.4 L'Infection des monocytes par le COVID-19</b>	<b>15</b>
<b>1.2.5 La réponse immunitaire innée au SRAS-COV-2</b>	<b>16</b>

<b>Table des matières</b>	<b>IIX</b>
<b>1.2.6 Vaccin contre le Covid-19</b>	<b>17</b>
<b>1.3.1 Problématique</b>	<b>19</b>
<b>1.3.2 But</b>	<b>19</b>
<b>1.3.3 Objectif</b>	<b>19</b>
<b>Chapitre2 matériels et méthodes</b>	<b>20</b>
<b>2.1 matériels et méthodes</b>	<b>20</b>
<b>2.1.1 Isolation de PBMC</b>	<b>20</b>
<b>2.1.2 la culture cellulaire</b>	<b>20</b>
<b>2.1.3 Dosage des ions de calcium</b>	<b>20</b>
<b>Chapitre 3 conclusions</b>	<b>22</b>
<b>Chapitre 4 Bibliographie</b>	<b>23</b>

**Liste des figures**

Figure 1.1:représentation schématique des différentes localisations anatomiques des monocytes humains	2
Figure 1.2:représentation schématique de développement des monocytes à partir des cellules souche myéloïde	4
Figure 1.3:représentation schématique des voies des développements des Monocytes	5
Figure 1.4:Représentation schématique de La libération des monocytes de la moelle osseuse dépend de la signalisation CXCL1 CXCL2/CXCR2 et CXCL12/CXCR4	10
Figure 1.5: Nombre quotidien de nouveaux cas de Covid-19 par région de l'Organisation mondiale de la santé entre le 30 janvier et le 30 septembre 2020	12
Figure 1.6:Représentation schématique de structure du SARS-CoV-2 et composants antigéniques clés	14
Figure 1.7:Voies possibles contribuant à l'hyper-activation des macrophages dérivés des monocytes et à l'hyper-inflammation dans COVID-19	15
Figure 1.8:Représentation des sept stratégies explorées en tant que vaccins contre la maladie COVID-19	17



**Liste des tableaux**

Tableau 1.1:définition des trois sous-ensembles des monocytes	6
Tableau 1.2:les marqueurs principaux des sous-ensembles de monocytes murins et humains circulants.	7
Tableau 1.3:les récepteurs des chimiokines des sous-ensembles de monocytes murins et humains circulants	7
Tableau 1.4:Autres récepteurs et marqueurs de lignée des monocytes	8

**Liste des abréviations**

**A**

ACE2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

**B**

BM : Moelle Osseuse

**C**

CD : Cluster de Différenciation

cMOP : Progéniteur Commun des Monocytes

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

Cu : Calcium

**E**

EDTA : Acide éthylène diamine tétra acétique

EMP : Progéniteur Erythro-Myéloïde

**G**

GMP : Progéniteur Granulocyte-Macrophage

Gr1 : antigène Granulocytaire 1

**I**

IFN : Interféron

IL : Interleukine

IP-10 : interferon  $\gamma$  inductible protein-10

IRF8 : Interferon Regulated Factor

**K**

KLF-4 : Krippel-Like Factor 4

**L**

LPS : Lipopolysaccharide

**M**

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1

M-CSF : Macrophage Colony Stimulating Factor

MDP : Macrophage-Dendritic cell Progenitor

MI : Mémoire Immunitaire

MO : Monocyte

**N**

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

**P**

PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cell

PMC : Précurseur Myéloïde Commun

PU.1 : Purine Rich box.1

**R**

RBD : Domaine de liaison au Récepteur

RIG-1 : Gène I Inductible par l'acide Rétinoïque

RLR : Récepteurs des composants des monocytes

RPMI : milieu de culture

**S**

SI : Système Immunitaire

Siglec-1 : Sialoadhésine-1

SRA : Syst7le Rénine Angiotensine-1

SRAS-COV 2 : Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

SVF : Sérum de Veau Foetal

**T**

TLR : Récepteurs Toll-Like

TNF : Facteur de Nécrose Tumoral

## Introduction

### Introduction

Le Covid-19 est la pandémie de l'année précédente, émerge en Décembre 2019 à Wuhan en Chine de la famille SRAS-COV (syndrome respiratoire aigüe sévère) et de la sous famille *coronavirinae* et *torovirinae*, est le syndrome respiratoire aigüe sévère qui cause de graves maladies des voies respiratoire(El Boussadani et *al.*, 2020).

L'infection par le SRAS-COV-2 déclenche une réponse immunitaire innée via la reconnaissance de PRR (Pattern recognition receptor) tels que les récepteurs Toll-Like (TLR), le gène I inductible par l'acide rétinoïque (RIG-I) et à partir des récepteurs des composants (RLR) des MO, ces cellules sont des leucocytes interviennent dans la réponse immunitaire innée de l'hôte grâce à son localisation tissulaire au cours des différents types d'infections(Geissmann et *al.*, 2010).

L'activation des MO permettent de détecter le virus et conduit à la sécrétion des cytokines telles que les interférons de type I/III (IFN), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine-1 (IL-1) et l'IL-6, et autres cytokines qui vont induire une activité antivirale dans les cellules hôtes et stimule la réponse immunitaire adaptative (Triggle et *al.*, 2021)

Cette dernière reconnue par la mémoire immunologique qui a des implications pour les stratégies vaccinales et pour le contrôle viral précoce en surmontant la suppression immunitaire innée imposée par le virus à l'intermédiaire de sécrétion et de consommation des molécules minérales comme le calcium (Ca) qui été considéré comme un second messenger impliqué dans une variété de fonctions cellulaires dans presque toutes les cellules de mammifères (Atchison & Beierwaltes, 2013).

Ainsi, cette étude a pour objectif d'étudier la consommation extracellulaire des ions de Ca par les MO au cours d'une infection au SRAS-COV-2.

## Chapitre1 : Revue de littérature

### 1. Chapitre1 : Revue de littérature

#### 1.1 Monocyte

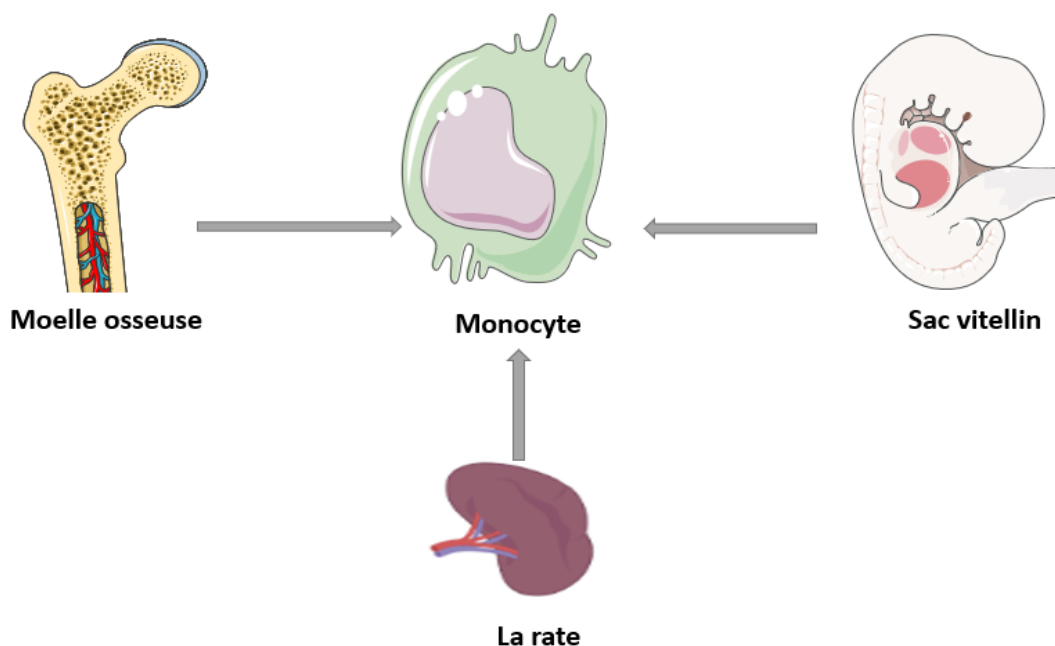
##### 1.1.1 Définition

###### Définition

Les MO sont les plus grands leucocytes sanguins. Ils représentent environ 5% de la totalité des leucocytes du sang périphérique chez les mammifères (Kennedy et *al.*, 2019). Ils se différencient des autres globules blancs par leur grande taille, leur sécrétion des granules azurophiles (des enzymes lysosomales produisent au cours de phagocytose)(Nichols et *al.*, 1971a).

Les MO sont présents principalement dans le sang et la rate où ils sont produits par hématopoïèse extra-médullaire, mais dans les conditions homéostatiques, ils sont présents en grande quantité dans leur site principal de régénération ; la moelle osseuse (BM) (figure1).(Richards et *al.*, 2013).

Les MO et leurs précurseurs ; les macrophages, représentent un système spécialisé qui rassemble les cellules phagocytaires dérivées des progéniteurs de BM et du sac vitellin qui joue un rôle dans la production des premières cellules sanguins et des premiers vaisseaux (Yáñez et *al.*, 2017)(figure1.1). C'est le système phagocytaire mononucléaire qui sert au soutien de l'immunité adaptative et à l'homéostasie tissulaire et participe principalement dans les fonctions de l'immunité innée (Geissmann et *al.*, 2010).



**Figure1.1 : représentation schématique des différentes localisations anatomiques des monocytes humains.**

## Chapitre1 : Revue de littérature

### 1.1.2 Structure

Les MO sont des cellules ultra structurales très simples, d'apparence amiboïde, de forme ronds ou ovale qui mesurent entre 15 et 25 micromètres et jusqu'à 40 micromètres de diamètre au maximum. Leur durée de vie s'étale de quelques jours à quelques mois et ils représentent un nombre inférieur à  $1000/\text{mm}^3$  (entre 0.2 et 1 g/L) (Nichols et *al.*, 1971b).

Grands mononucléaires, transitions d'Ehrlich, endothéliales, leucocytes et histiocytes sanguins sont d'autre noms qui ont été auparavant donnés aux MO (Forkner, 1930) .

Le noyau des MO est métaphoriquement en forme de rein ou de fer à cheval, souvent rond ou échancré, il possède une structure chromatinienne délicate avec un cytoplasme clair et hyalin. Dans leur cytoplasme se trouvent de nombreux corps rouges neutres (l'appareil de ségrégation) avec un aspect brumeux ou dépoli comme celui des lymphocytes. (Forkner, 1930).

Les MO ont des morphologies et des nominations différentes selon leur localisation tissulaire :

- Foie = cellules de Küpffer
- Moelle osseuse = macrophages médullaires
- Rein =cellules mésangiales intra glomérulaires
- Cerveau = cellules de la microglie
- Séreuses = macrophages des séreuses
- Poumon = macrophages alvéolaires

Ces corps rouges possèdent une nuance de couleur différente aux lymphocytes par leur pouvoir de réfraction différent. En règle générale, les mitochondries des MO sont beaucoup plus petites que celle des lymphocytes, largement distribuées (Forkner, 1930).

Le cytoplasme des MO acquiert une coloration dite en « ciel d'orage » : gris-bleu ou gris pâle au May-Grunwald Giemsa.(Nichols et *al.*, 1971b). Ils développent des ribosomes libres, des nucléoles proéminents, des profils de Golgi abondants et de nombreuses grandes lysosomes.(Adams, 1974).

### 1.1.3 Rôle

Les MO jouent un rôle crucial dans la défense contre les agents étrangers envahissants et sont aussi essentiels pour une réponse immunitaire efficace (Wacleche et *al.*, 2018).

Les MO appartiennent à l'immunité innée principalement dans la réponse inflammatoire, l'immunisation tissulaire, la détection et l'élimination des agents étrangers.

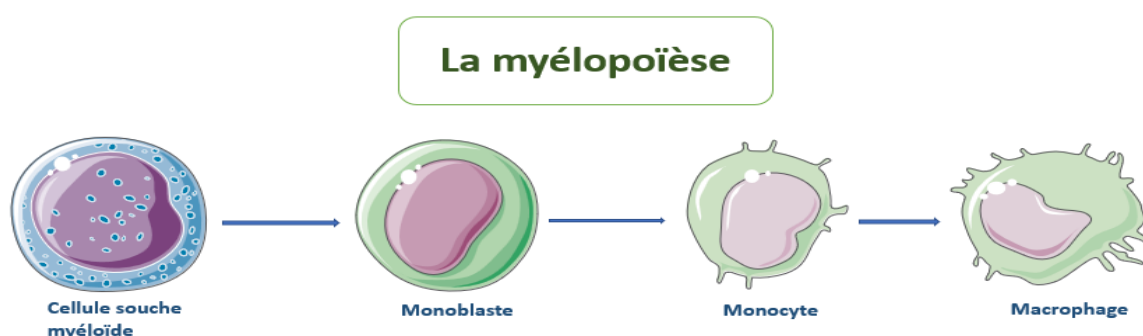
## Chapitre1 : Revue de littérature

Leurs capacités de reconnaissance des agents pathogènes est due aux récepteurs non spécifiques qui ne nécessitent pas l'interaction Antigène-Récepteur (Ag-R) spécifique, qui rencontrent des diverses molécules du pathogènes comme les membranes, les lipopolysaccharides, etc. Par la suite, ils assurent une neutralisation via diverses cytokines. Ils sont impliqués dans les maladies chroniques et auto-immunes directement comme agents indicateurs d'inflammation (Weber et al., 2016).

### 1.1.4 Origine

Les précurseurs érythro-myéloïdes (EMP) sont à l'origine des monocytes avant la naissance dans le foie fœtal (figure2). Après la naissance, les MO proviennent des cellules souches hématopoïétiques (CSH) dérivées de la moelle osseuse (figure1.2) (Teh et al., 2019).

Les CSH sont à l'origine de la totalité des cellules du système immunitaire (SI) et sont les régénérateurs des MO au niveau de la BM et la rate (Terry & Miller, 2014).



**Figure1.2 : représentation schématique de développement des monocytes à partir des CSH.**

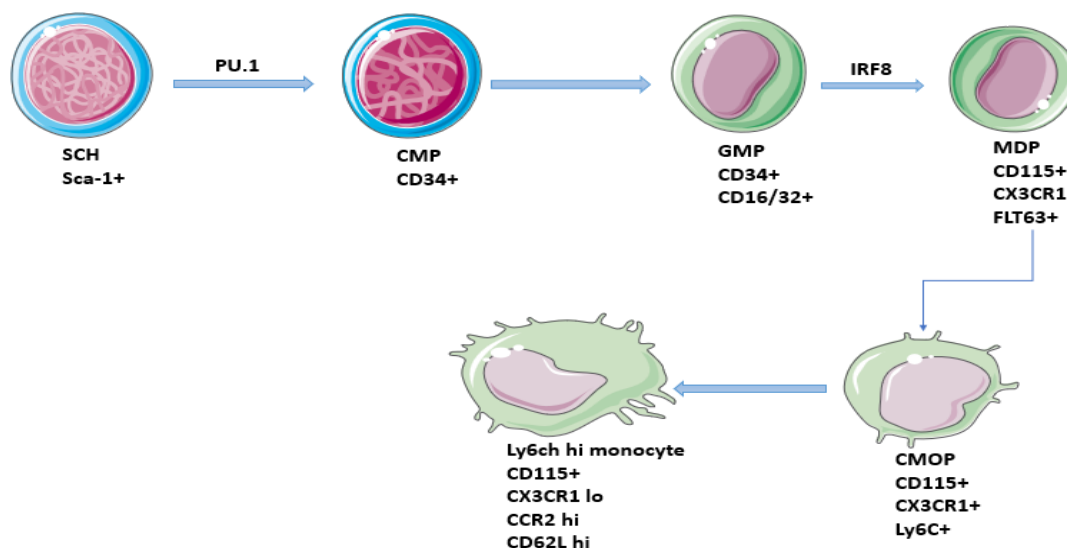
Le développement des MO est assuré par les EMP et des facteurs de transcription (figure1.3) (Nouari et al., 2016a)

- Précurseurs myéloïdes communs (PMC) à partir des CSH.
- Précurseur de granulocyte/macrophage (GMP).
- Précurseur de macrophage/cellule dendritique.
- Précurseur commun des MO avec un précurseur de BM différent de MDP (macrophage-dendritic cell progenitors).
- Les facteurs de transcription comme purine rich box 1(PU.1)
- L'interferon regulated factor-8 (IRF8).



## Chapitre1 : Revue de littérature

- KLF4 (krippel-like factor 4) et des facteurs de croissance tels qu'IL-34, M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor)



**Figure1.3 : représentation schématique des voies des développements des MO :**

- Les MO sont dérivés des HSC dans la BM et la rate via plusieurs progéniteurs myéloïdes restreints. (Nouari et al., 2016b)
- Sca-1+ HSC donne naissance des CMP à CD34+.
- CMP donnent à leur tour naissance des GMP à CD34+CD16/32+.
- Une population de ces précurseurs (CD34+CD16/32+) exprime également CD115, CX3CR1 et Flt-3, connus sous le nom de MDP.
- Un précurseur de monocytes récemment identifié en aval du MDP perd l'expression de Flt-3 et régule à la hausse Ly6C, connu sous le nom de cMoP.
- cMoP donne naissance aux monocytes Ly6Chi.
- Monocytes Ly6Chi se différencient également en monocytes Ly6Clo. (Terry & Miller, 2014).

### 1.1.5 Les sous populations

Deux sous-populations de MO sanguins ont été initialement définies chez l'homme. Ce sont les CD14 CD16- et les MO CD14 CD16 qui présentent une fonction et un phénotype distinct (tableau1.1) (Ziegler-Heitbrock, 2007).

Ces MO humains sont subdivisés en trois sous-ensembles :

- Les MO classiques : expriment le CD14++ CD16-, elles représentaient 90 à 95% des MO totaux chez une personne en bonne santé (Strauss-Ayali et al., 2007)

## Chapitre1 : Revue de littérature

- Les MO intermédiaires : expriment le CD14<sup>++</sup> CD16<sup>+</sup>, spécifiquement présent dans la BM, Ayant un rôle de remodelage et de cicatrisation par l'expression élevée des récepteurs de surface (Ghattas et al., 2013).
- Les MO non classiques ou « pro-inflammatoires » : expriment le CD14<sup>+</sup> CD16<sup>++</sup>, ils ont été associés à la sous-population Fc RIII-positif (CD14CD16) (Strauss-Ayali et al., 2007)

**Tableau1.1 : définition des trois sous-ensembles des monocytes :**

2010 nomenclatures définition			
	Classique	Intermédiaire	Non classique
	CD14 <sup>++</sup> CD16 <sup>-</sup>	CD14 <sup>++</sup> CD16 <sup>+</sup> CCR2 <sup>+</sup> CD14 <sup>++</sup> CD16 <sup>+</sup> SLAN <sup>+</sup>	CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>++</sup>
Assignation numérique suggérée	Mon1	Mon2	Mon3

Chez les souris, les MO expriment le CD115 (récepteur M-CSF), CD11b, complexe d'activation de la membrane 1 (Mac-1) et de l'antigène F4/80 qui facilitent leurs identifications.

Les sous populations monocytaires murines partagent des caractéristiques similaires que celles des MO humains et expriment le CX3CR1 et des niveaux élevés d'antigène granulocytaire 1 (Gr1). Une population CX3CR1 CCR2 Gr1<sup>hi</sup> a une sécrétion similaire de la sous population CD14<sup>hi</sup> CD16<sup>-</sup> humain classique.

Cette population a été appelée MO inflammatoires en raison de leurs recrutements dans les zones et les tissus enflammés.

Une autre sous population appelés CX3CR1<sup>hi</sup> CCR2<sup>-</sup> Gr1<sup>low</sup> exprime des niveaux élevés de CX3CR1 et de faibles niveaux Gr1 et CCR2 et consiste en des MO résidents (Strauss-Ayali et al., 2007)

## Chapitre1 : Revue de littérature

### 1.1.6 Marqueurs membranaires et molécules sécrétés des MO

**Tableau1.2 : les marqueurs principaux des sous-ensembles de MO murins et humains circulants.**

	CD11b	CD14	CD16 (FcγRIII)	CD115	F4/80	Gr-1 (Ly6C/Ly6G)	Ly6C	Ly6G
Monocytes Ly6C+ murin	+	ND	ND	+	+	++	++	-
Monocytes CX3CR1+ murin	+	ND	ND	+	+	+/-	+/-	-
Monocytes CD14+ humain	+	++	-	ND	ND	ND	ND	ND
Monocytes CD16+ humain	+	+/-	+	ND	ND	ND	ND	ND

### 1.3: les récepteurs des chimiokines des sous-ensembles de MO murins et humains Circulants

	CCR1	CCR2	CCR4	CCR5	CCR7	CXCR1	CXCR2	CXCR4	CX3CR1
Monocytes Ly6C+ murin	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+/-
Monocytes CX3CR1+ murin	ND	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	++
Monocytes CD14+ humain	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Monocytes CD16+ humain	-	-	-	+/-	-	-	+	+	++

## Chapitre1 : Revue de littérature

**Tableau 1.4 : Autres récepteurs et marqueurs de lignée des MO**

	Monocytes Ly6C+ murin	Monocytes CX3CR1+ murin	Monocytes CD14+ humain	Monocytes CD16+ humain
7/4	+	-	ND	ND
CD4	ND	ND	+	+
CD11a	+	++	ND	ND
CD11c	-	+	+	+
CD31	+	+	+	+
CD32 (FcγRII)	ND	ND	+	++
CD33	ND	ND	++	+
CD43	-	+	++	+
CD49b	+	-	ND	ND
CD62L(L-sélectine)	+	-	+	-
CD64 (FcγRI)	ND	ND	-	+
CD86	ND	ND	+	++
MHC classe II	INDUCTIBLE	INDUCTIBLE	+	++
NK1.1	-	-	ND	ND
Récepteur de charognard	ND	ND	+/-	+

## Chapitre1 : Revue de littérature

Les niveaux d'expressions à la surface ont été arbitrairement désignés comme indétectable (-) ; marginaux (+/-) ; positifs (+) et élevés (++) , ND (non déterminé), sur la base d'une analyse cytométrique en flux. Les taux de complexe majeure d'histocompatibilité (CMH II) sont marginaux dans des conditions homéostatiques mais augmentent rapidement avec une stimulation infectieuse ou inflammatoire (Serbina et *al.*, 2008).

L'analyse des MO a permis d'identification des caractéristiques des marqueurs membranaires et des molécules sécrétées de chaque population monocytaire (tableau1.2) :

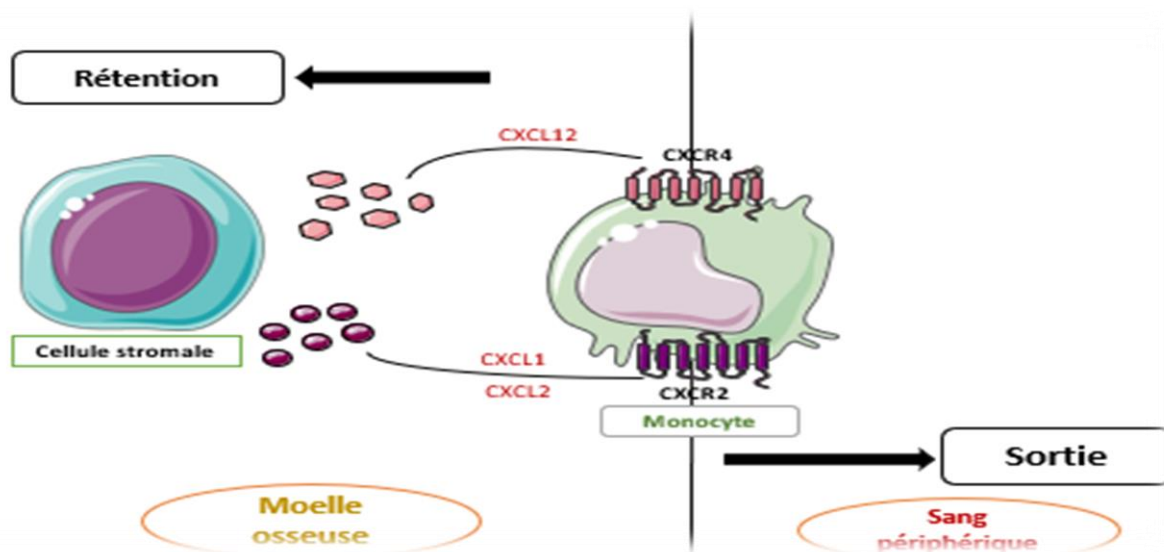
- Environ 15 récepteurs de surface fonctionnelle
- Des marqueurs d'exclusion lymphocytaire telle que CD3, CD19, NKp46, CD14
- Un co-récepteur LPS18 et CD16
- Le récepteur Fc FcRIII1
- Les récepteurs de chimiokine : CCR2, CX3CR1 et CCR5 pour la distinction des monocytes classique, non classique et intermédiaire(tableau1.3)
- Les récepteurs Fc FcRI/CD64 et FcRII/CD32
- La molécule de présentation de l'antigène HLA-DR et les molécules de co-stimulation CD80 et CD86
- Les molécules d'adhésion CD62L/L- sélectine, ligand CD162/P-sélectine, CD43/leucosialine, CD49d/VLA-4 et CD56/N-CAM(tableau1.4)
- L'expressions du récepteur piègeur CD163,19,20 et de la molécule CD7 de la superfamille des immunoglobulines21(tableau1.4), (Merah-Mourah et *al.*, 2020).

### 1.1.7 MO et inflammation

Après leurs maturations, les MO migrent vers les tissus inflammés où ils se différencient en cellules dendritiques et des macrophages et grâce à la sécrétions des cytokines importantes (figure1.4), ils recrutent d'autres types cellulaires impliqués dans l'inflammation (Kantari et *al.*, 2008).

Ils sécrètent également des molécules d'adhésion et produisent des espèces réactives de l'oxygène principalement via leur NADPH oxydase (Knorr et *al.*, 2014).

Ce recrutement est essentiel pour avoir une élimination directe et efficace contre des infections virales, fongiques, protozoaires et bactérienne (Shi & Pamer, 2011)



**Figure1.4 : Représentation schématique de La libération des MO de la BM dépend de la signalisation CXCL1 CXCL2/CXCR2 et CXCL12/CXCR4.**

La régulation de la sortie des MO de la BM par les ligands de chimiokine CXCR4 et CXCR2, où les cellules stromales produisent un ligand de chimiokine à motif C-X-C (CXCL) 12 qui se lie au récepteur de chimiokine à motif C-X-C (CXCR) 4, conduisant à la rétention des MO, tandis qu'une libération médiée par CXCR2, CSH, CMP, GMP, progéniteur myéloïde (MP) (Navegantes et *al.*, 2017).

L'importance des récepteur CCR2 est observable chez les souris avec un changement épigénétique car ils présentent une monocytopenie en absence de ce récepteur et par la suite ne présentent pas un recrutement des leucocytes sur les sites inflammés car leurs MO sont retenus dans la BM(Sager et *al.*, 2017).

Des molécules comme les ions de CA sont considéré comme un second messager omniprésent qui contrôle de multiples processus telle que la chimiotaxie, l'adhésion et la sécrétion de cytokines pro- et anti-inflammatoires (De Dios et *al.*, 2020)

Les signaux extracellulaire (neurotransmetteur, hormone, facteur de croissance) active une voie de signalisation calcique par l'augmentation du Ca cytoplasmique, cette voie de signalisation est induite aussi par un stimulus chimique dans le cas des cellules excitables (Siegel, 2006).

La molécule d'interaction stromale 1 (STIM1) avec son premier partenaire ORAI1 constituant un canal CRAC (courant activé par libération de calcium) impliquées dans la signalisation calcique et dans voies d'entrée du calcium (Le Deist & Capiod, 2011).

## Chapitre1 : Revue de littérature

### 1.1.8 MO et mémoire immunitaire :

Lors de la reconnaissance d'agents pathogènes par un ensemble de récepteurs de reconnaissance de formes chez les organismes multicellulaires, le système immunitaire inné déclenche une défense de l'hôte, détermine aussi le type de l'agent pathogène infectant et active des voies de signalisation de défense (Medzhitov & Janeway, 2000)

La mémoire immunitaire (MI), généralement une caractérisation du SI adaptatif à une importance cruciale pour la résistance à la réinfection par des agents pathogènes spécifiques (Ratajczak et al., 2018).

Mais les espèces tels que les plantes et les invertébrés (les insectes) qui sont dépourvues de SI adaptatif présentent toujours un comportement de type MI (Yoshida & Ishii, 2016).

Lors d'un deuxième contact, la MI innée est caractérisée par une réactivité accrue ou réduite des cellules immunitaires innées. Elle décrit la reprogrammation fonctionnelle à long terme des cellules de cette immunité. Le facteur clé de l'établissement de cette MI est l'ensemble des mécanismes épigénétiques qui se manifestent par une production et une régulation de l'expression d'un ensemble de gènes (Italiani et al., 2020)

La MI innée avait été appelé immunité formée ou immunité entraîné qui sert à assurer une meilleure protection de l'hôte contre les agents pathogène, relève d'un éventail de mécanisme biologiques variés principalement par des modifications épigénétiques au niveau des cellules souches épithéliales et au cours de la différenciation clonales des macrophages et des cellules dendritiques (Zhao et al., 2020).

Les mécanismes moléculaires responsables de la reprogrammation à long terme des MO sont de nature épigénétique, au cours d'une infection ou d'une vaccination conduisent à la régulation positive de la transcription du gène pro-inflammatoire responsable à la production de cytokines pro-inflammatoires est ensuite augmentée plus puissamment lorsque les monocytes ou les macrophages sont à nouveau contestés avec le même ou un stimulus différent (Netea et al., 2020).

Cette persistance des modifications épigénétiques permet aux cellules de rester dans un état fonctionnel « entraîné » et permet une accessibilité accrue aux gènes pro-inflammatoires, facilitant une réactivité plus rapide et accrue après une nouvelle provocation, un ensemble des processus métaboliques conduisant à l'accumulation ou à l'épuisement sélectif de certains métabolites du métabolisme central régulent ce processus car ils fonctionnent comme des molécules Co-régulatrices pour les enzymes épigénétiques(Netea et al., 2020).

## Chapitre1 : Revue de littérature

### 1.2 COVID-19

#### 1.2.1 *Coronaviridae*

Les coronavirus (du latin corona ; couronne) regroupent des agents pathogènes à potentiels zoonotique, qui se divisent en deux sous-familles : *Coronavirinae* et *Torovirinae*, puis en genre : *Alphacoronavirus* et *Betacoronavirus* qui infectent les mammifères, *Gammacoronavirus* qui infectent les espèces aviaires et les membres du *Deltacoronavirus*, *torovirus* et *Bafinivirus* (Phan et al., 2018). Les coronavirus ont été découverts dans les années 1960 (Chung et al., 2021), MERS-CoV (Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient) qui a été identifié pour la première fois en septembre 2012 en Arabie saoudite et SRAS-CoV (coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère) sont les coronavirus causant de graves maladies des voies respiratoires inférieures (Mostafa et al., 2020)(Shirvani et al. 2018). Depuis décembre 2019, SRAS-CoV2 s'est ajouté à cette liste.

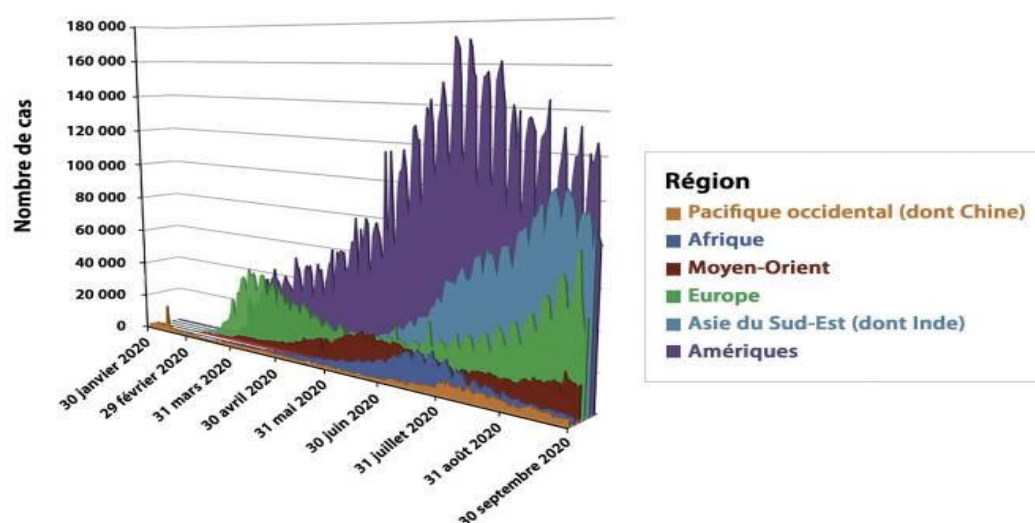
Les coronavirus sont des virus enveloppés pléomorphes, de 100 nm de diamètre avec des projections largement espacées d'environ 20 nm de longueur avec une capsid de symétrie hélicoïdale, caractérisés par des protéines de pointe à leur surface, essentielles à leurs infectiosité (Ennaji, 2020).

#### 1.2.2 Épidémiologie de la maladie

La pandémie du COVID-19 a émergé en décembre 2019 dans la province de Wuhan en Chine et s'est ensuite rapidement propagée aux autres continents (Merad & Martin, 2020). Elles sont due à une infection causée par le SRAS-COV2 et a fait plus de deux millions de décès à ce jour (Mallah et al., 2021).

L'OMS a reconnu le caractère pandémique du Covid-19 dès le 11 Mars 2020 (Mahieu & Dubée, 2020).





**Figure1.5. Nombre quotidien de nouveaux cas de Covid-19 par région de l'Organisation mondiale de la santé entre le 30 janvier et le 30 septembre 2020.(Mahieu & Dubée, 2020)**

### 1.2.3 Physiopathologie de la maladie

La transmission du virus se fait par voie interhumaine, il pénètre dans l'organisme par contact des mains contaminées avec les yeux, le nez et la bouche ou par inhalation de gouttelettes ou de sécrétions d'un malade ou par contact avec des surfaces infectées (Jamai Amir et *al.*, 2020).

Les symptômes varient largement d'un patient à l'autre. La majorité des patients contaminés présentent des symptômes légers et transitoires comme une fatigue, une toux, une perte du goût et de l'odorat ou encore des troubles digestifs. Les complications de la maladie varient selon la sévérité de l'infection. La détresse respiratoire et la thrombo-embolies en sont les principales (Desvaux & Faucher, 2020).

L'infection peut affecter le système cardiovasculaire notamment chez les patients qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire : sexe masculin, âge avancé, hypertension artérielle, diabète, obésité, etc (Tsatsakis et *al.*, 2020).

#### 1.2.3.1 Génome et Structure du SARS-CoV-2

Les caractéristiques moléculaires et structurales du virus SRAS-COV2 sont encore insuffisamment connues (Falzone et *al.*, 2021).

## Chapitre1 : Revue de littérature

Le SARS-COV-2 est un virus à ARN simple brin enveloppé, de sens positif avec des glycoprotéines en forme de pointe exprimées à la surface formant une « couronne »(Chung et *al.*, 2021).

D'une taille de 26 000 à 32 000 nucléotides codant 14 cadres de lecture ouverts (principalement ORF1ab et ORF1a). Un gène de la répliquase qui contient 16 protéines non structurales (nsps) pour la répliquase et la transcription, avec 4 protéines structurales et 8 protéines accessoires (figure1.6) :

- la protéine membranaire (M) et la protéine d'enveloppe (E) : régulent l'assemblage du virus (Bhardwaj et *al.*, 2021)
- la protéine de la nucléocapside (N) : facilite la synthèse de l'ARN. (Bhardwaj et *al.*, 2021)
- la protéine de pointe (S) qui donne au virus l'apparence d'une couronne ; constituée d'une région de liaison S1 et d'une région de fusion et d'entrée cellulaire S2 (Flanagan et *al.*, 2020)

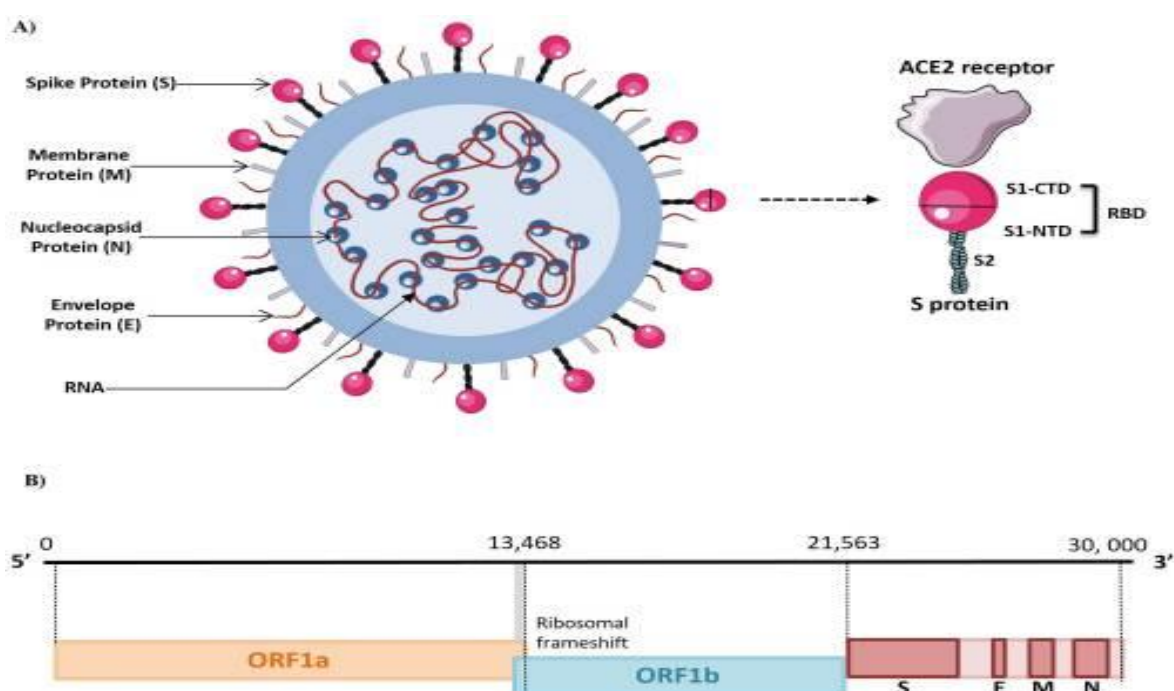


Figure 1.6. Représentation schématique de structure du SARS-COV-2 et composants antigéniques clés.(Bhardwaj et *al.*, 2021).

### 1.2.3.2 Récepteur ACE2

Le gène ACE2, situé sur le chromosome Xp22, est constitué de 18 exons et 20 introns et code pour une glycoprotéine transmembranaire de type I de 805 acides aminés (Aleksova et *al.*, 2021).

## Chapitre1 : Revue de littérature

Les cellules pulmonaires qui ont une expression ACE2 (est un composant essentiel du système rénine-angiotensine (SRA)) peuvent être les principales cellules cibles lors de l'infection par le Covid-19 car le virus envahit les cellules humaines via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) (Zou et *al.*, 2020).

L'interaction entre le SRAS-CoV-2 et l'ACE2 était connue pour être médiée par le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine de pointe du SRAS-COV-2 (Carvalho et *al.*, 2021)

Une analyse structurale de cette interaction, révélant les interactions moléculaires entre le RBD du SARS-COV-2 et l'ACE2 humain a montré qu'un nombre élevé d'anticorps neutralisants provoqués par l'infection par le SRAS-COV-2 se lient au RBD et empêchent son interaction avec l'ACE2 sur les cellules hôtes et neutralisent efficacement le virus (Carvalho et *al.*, 2021).

### 1.2.4 L'Infection des monocytes par le COVID-19

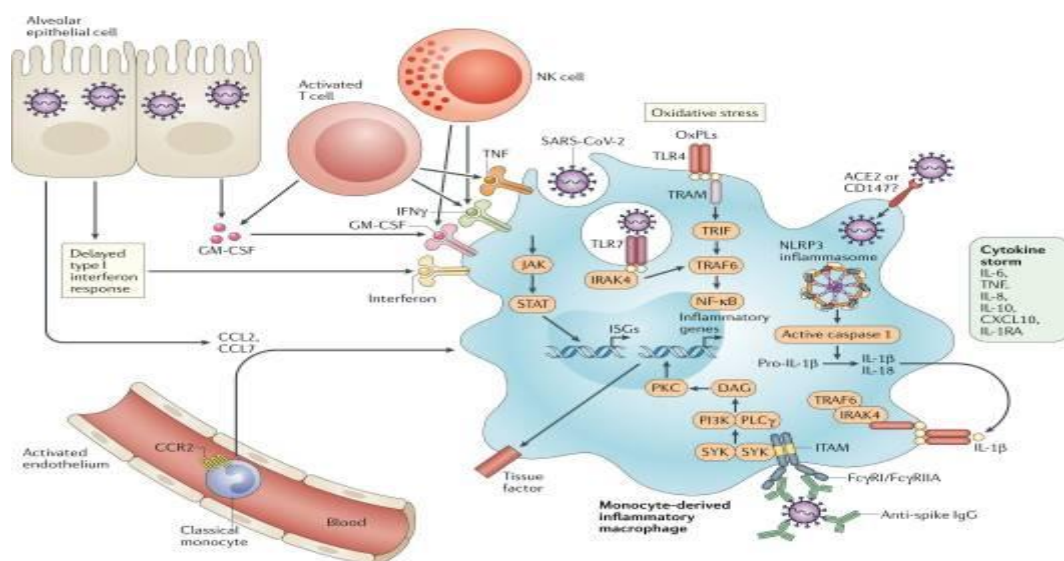
Les monocytes expriment de CD169 qui est connu sous le nom de sialoadhésine ou Siglec-1 de manière constitutive à de faibles niveaux, mais son expression est augmentée après une stimulation par l'IFN $\alpha$  ou les autres types IFN I.

Cette augmentation est également observable lors d'une infection au SARS-COV2 où les sous ensemble de macrophages CD169 résidant dans les poumons assurent une régulation immunitaire (Bedin et *al.*, 2021).

IL-6 et GM-CSF sont des cytokines clés d'activation et de différenciations des MO et des macrophages. Leur sécrétion par les MO est augmentée lors de l'infection par SRAS-COV2 (Gómez-Rial et *al.*, 2020).

L'activation des cellules de l'immunité innée pour l'élimination du virus est marquée par la sécrétion des différentes chimiokines telles qu'IL-6, IFN-  $\gamma$ , IP-10 (l'interféron- $\gamma$ -inducible protéin-10), MCP-1 (la protéine chimiotactique des MO -1) ; ces derniers favorisent l'afflux de MO/macrophages et de neutrophiles vers le tissu inflammé (figure1.7) (Bhardwaj et *al.*, 2021).

Au cours de l'infection par le COVID-19, l'analyse des échantillons de SARS-COV2 par la cytométrie en flux a montré que le nombre de monocytes est stable au cours de l'infection mais que leur taille était plus grande que la normale. Dans le cas des stades les plus graves de la maladie, une diminution du taux des MO est notée et les sous types présents sont les MO inflammatoire CD14+ et CD16+ (Meidaninikjeh et *al.*, 2021).



**Figure 1.7. Voies possibles contribuant à l'hyper-activation des macrophages dérivés des MO et à l'hyper-inflammation dans COVID-19(Merad & Martin, 2020).**

Plusieurs mécanismes contribuent probablement à l'hyper-activation des macrophages dérivés des MO observée chez les patients atteints de COVID-19. La production retardée d'interféron de type I conduisant à des effets cytopathiques importants et à une détection des menaces microbiennes favorise la libération accrue de chimiotactiques des MO par les cellules épithéliales alvéolaires et probablement aussi par les macrophages et les cellules stromales, conduisant à un recrutement soutenu de MO sanguins dans les poumons (Merad & Martin, 2020).

### 1.2.5 La réponse immunitaire innée au SRAS-COV-2

Le SRAS-COV-2 infecte de nombreux types de cellules, y compris les cellules épithéliales des voies respiratoires, les monocytes et les macrophages (les types de cellules immunitaires les plus abondants dans les poumons au cours de l'infection). Cette infection provoque une reprogrammation métabolique médiée par la production et la transcription des divers types cytokiniques (Merad & Martin, 2020).

Le système immunitaire joue un rôle primordial dans le déclenchement d'une réponse immunitaire innée contre le SRAS-COV-2. Cette réponse est médiée par une reconnaissance PRR (Pattern recognition receptor) tels que les récepteurs Toll-Like (TLR) ou le gène I inductible par l'acide rétinolique (RIG-I) à partir des récepteurs des composants (RLR) permettent de détecter le virus et conduit à la sécrétion de cytokines telles que les interférons de type I/III (IFN), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine-1 (IL-1) et l'IL-6, et autres cytokines qui vont induire une activité antivirale dans les cellules

## Chapitre1 : Revue de littérature

hôtes et stimule la réponse immunitaire adaptative, aussi des récepteurs de type NOD (NLR) et de capteurs d'ADN (Triggle et *al.*, 2021).

Ces récepteurs assurent un changement métabolique, comme l'activation du récepteur 4 de type péage par les LPS de bactéries à gram négative régulant la glycolyse aérobie positivement, assure la réduction concomitante de la respiration mitochondriale et stimule la synthèse des acides gras dans les macrophages (O'Carroll & O'Neill, 2021).

Différents facteurs peuvent contribuer à l'hétérogénéité des réponses immunitaires contre le Sars-COV-2 : des facteurs génétiques (CXCR6, XCR1, ABO), facteurs épigénétiques facilitant la transcription des gènes inflammatoires assurant par l'acétylation des histones et l'accumulation d'acétyl-CoA ; L'accumulation de succinate entraîne une transcription de la cytokine pro-inflammatoire telle qu'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Autres facteurs liés à l'âge (baisse de la production d'IFN1 avec l'âge), liés au sexe, liés à des comorbidités (altération de la qualité de la réponse immunitaire influencée par l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, des maladies cardio-vasculaires) et aussi à une immunité préexistante (infections préalables par des coronavirus hivernaux) (Li et *al.*, 2020)

L'infection par le Sars-COV-2 entraîne une réponse lymphocytaire T (TCD4 et TCD8) en association avec la production d'anticorps spécifiques, participe à la guérison des patients infectés, mais l'efficacité et la durée de la protection assurée par l'immunité cellulaire ne sont encore pas définies, il semble qu'au vu de l'apparition de cellules souches mémoires (Li et *al.*, 2020).

### 1.2.6 Vaccin contre le Covid-19

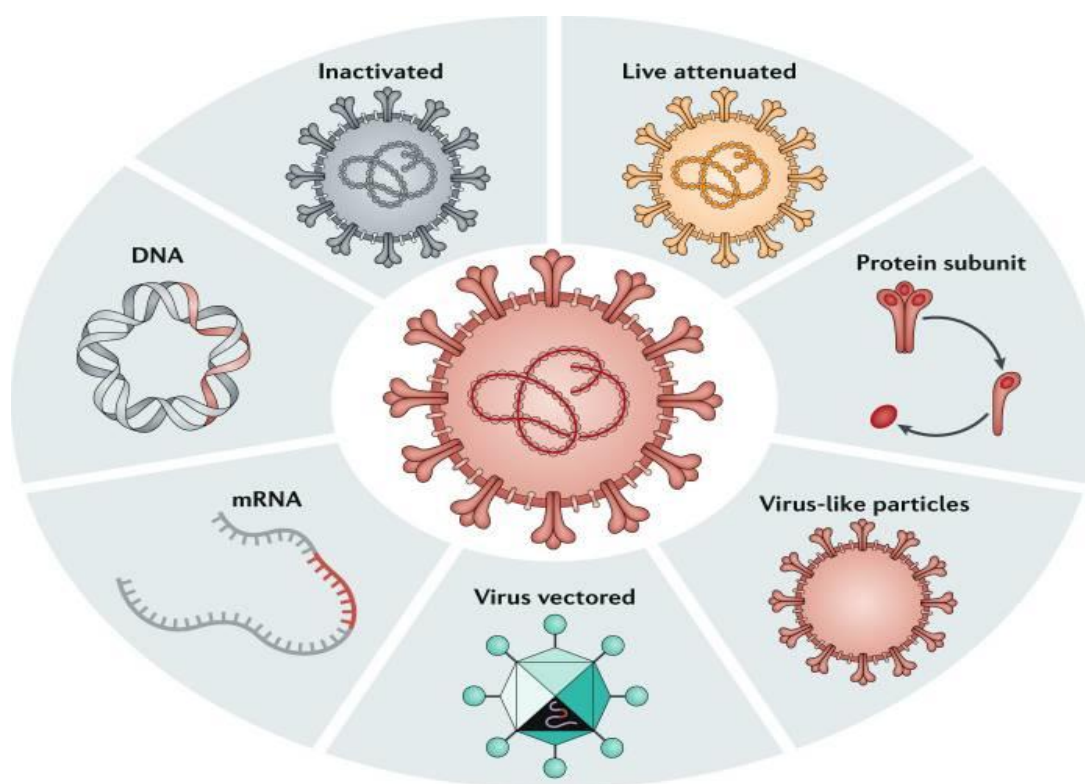
L'immunité entraînée (MI innée) a des implications pour les stratégies vaccinales et sert à améliorer le contrôle viral précoce en surmontant la suppression immunitaire innée imposée par le virus et en facilitant l'activation immunitaire adaptative (Jeyanathan et *al.*, 2020).

Les stratégies vaccinales explorées contre la maladie COVID-19 sont (figure1.8) :

- Vaccins viraux inactivés : où les virus sont physiquement ou chimiquement inactivés mais préservent l'intégrité de la particule virale, qui sert d'immunogène.
- Vaccins à particules pseudo-virales ou à nanoparticules : les protéines virales structurales sont Co-exprimées pour former des particules non infectieuses en tant qu'immunogène du vaccin. Ils ressemblent à de vrais virions mais ils n'ont pas le génome du virus.

## Chapitre1 : Revue de littérature

- Vaccins à sous-unités protéiques : Cette stratégie ne comprend que des protéines virales ou des peptides clés pouvant être fabriqués in vitro dans des cellules de bactéries, de levures, d'insectes ou de mammifères.
- Vaccins à vecteur viral : ou les gènes codant pour l'antigène ou les antigènes pathogènes sont clonés dans des vecteurs viraux qui ne se répliquent pas ou se répliquent (tels que l'adénovirus).
- Vaccins à ADN et ARNm : ont l'avantage d'être fabriqués rapidement contre les agents pathogènes émergents comme les premiers vaccins produits.
- Vaccins à virus vivants atténués : le virus est atténué par passage in vitro ou in vivo ou mutagenèse génétique inverse. Le virus résultant devient non pathogène ou faiblement pathogène mais conserve son immunogénicité en imitant l'infection par un virus vivant. (Dai & Gao, 2021)



**Figure1.8. Représentation des sept stratégies explorées en tant que vaccins contre la maladie COVID-19.**

Différents types des vaccins sont impliqués en Algérie au cours de la pandémie (Jones & Roy, 2021) :

- Le vaccin Oxford-Astra Zeneca : qui utilise un adénovirus de chimpanzé (ChAdOx).
- Sputnik V : à base d'adénovirus contre le COVID-19.

## **Chapitre1 : Revue de littérature**

•Sinopharm, le vaccin chinois : Qui est déjà administré à des millions de personnes en Chine et ailleurs.

## **Chapitre1 : Revue de littérature**

### **1.3.1 Problématique**

Le COVID-19 est une maladie potentiellement grave, induit fréquemment des réponses inflammatoires mortelles et des lésions pulmonaires aiguës avec des changements dans la morphologie et l'état d'activation des monocytes, qui sont en corrélation avec le pronostic et la gravité de l'infection au COVID-19 et entraînant un orage cytokinique.

Les monocytes sont les principales cellules de défense immunitaire de première ligne, représentent des caractéristiques d'une mémoire immunologique au cours des infections grâce à des changements épi-génétique et un ensemble de voie de signalisation nécessitant la consommation ou l'excrétions des ions tels que les ions de calcium.

### **1.3.2 But**

Démontrer que l'exposition du monocyte à un vaccin anti-covid19 inactivé modifie la réponse immunitaire innée et la consommation des ions de calcium extracellulaire.

### **1.3.3 Objectif**

Evaluer la concentration du Ca extracellulaire des monocytes après exposition à l'antigène viral inactivé.



## **Chapitre 2 : Matériels et Méthodes**

### **2. chapitre2 matériels et méthodes**

#### **2.1 Matériels et méthodes**

L'étude est basée sur une culture des MO isolés à partir du sang d'une personne saine avec un virus SARS-COV-2 inactivé.

##### **2.1.1 Isolation de PBMC**

A partir des donneurs volontaires sains les PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells) ont été isolé du sang veineux frais et les récupéré dans des tubes héparines, 3.5 mL du sang avec 3.5 mL du PBS (solution saline tamponnée au phosphate) été dosé pour une dilution  $\frac{1}{2}$ , 3.5 mL d'histopaque avec les 7 mL de la solution précédente sans les faire mélanger, et les centrifuge à 400xg pendant 30 min. Les 5 constituants obtenus sont : hématies, polynucléaires, histopaques, PBMC, plasma et les PBMC ont été récupéré à l'aide d'une micropipette, 10 mL de PBS a été ajouté au PBMC obtenue pour un lavage et les centrifuge 10 min à 100xg deux fois. Les PBMC ont été dosé avec 1 mL de RPMI1640, SVF et ATB.

Après une dose de 5  $\mu$ L de la suspension avec 20  $\mu$ L de bleu tripons a été mélangé pour tester la viabilité cellulaire qui doit être plus que 95%.

##### **2.1.2 La culture cellulaire**

Les MO ont été isolés des PBMC sur la base de l'adhérence différentielle au plastique. Les PBMC ont été cultivées dans du RPMI-1640 supplémenté avec 10 % de FCS et 50  $\mu$ g/mL de gentamicine, et ensemencées à  $2 \times 10^6$  cellules/mL dans des plaques à 24 puits. Les cellules ont été laissées adhérer pendant 2 h à 37 °C avant l'élimination des cellules non adhérentes et le traitement des MO adhérents avec le virus inactivé. (Dahmani et *al.*, 2020)

##### **2.1.3 Dosage des ions de calcium**

La mesure de la consommation extracellulaire des ions de Ca est fondée sur la formation d'un complexe coloré entre le Ca des MO (qui sont séparé le plus tôt possible et ne pas utiliser de l'oxalate ou EDTA comme anticoagulants parce qu'ils sont forts calcium chélateur) et l'o-crésol phtaléine, en milieu alcalin. L'intensité de la couleur formée est directement proportionnelle à la concentration de calcium présente dans l'échantillon testé. Pour les réactifs un Tampon R1, Tampon R2 Chromogène, Étalon primaire aqueux de Calcium (Calcium Cal) de 1. Mg/dL sont préparés.

Sur une plaque de 96 puits 6 paramètre ont été dosé : le Blanc contient 100  $\mu$ L de R1 et 100 $\mu$ L de R2, l'Étalon de 2  $\mu$ L de suspension récupérée de surnageant avec 100 $\mu$ L de R1 et 100  $\mu$ L de R2, une concentration des Mo seul et au cours de premier et deuxième contact

## Chapitre 2 : Matériels et Méthodes

été mentionnée, le milieu de culture avec une concentration de 2  $\mu\text{L}$  été dosé avec 100  $\mu\text{L}$  de R1 et 100 $\mu\text{L}$  de R2.

Le spectrophotomètre été réglé sur zéro en fonction de l'eau distillée et après les mélanger et incuber le tout pendant 5 minutes à une température ambiante (15-25oC) /37oC et faire la lecture de l'absorbation (A) de l'étalon contre le Blanc du réactif pour savoir combien le MO a consommé de Cu au cours de son activité selon les équations suivantes :(Concentration de milieu de culture) - (concentration du control/premier contact/deuxième contact).

## **Chapitre 2 : Matériels et Méthodes**

### **Chapitre 3 Conclusion**

L'infection par le SRAS-COV-2 entraîne un large spectre de maladies, elle est bénigne chez la majorité des individus mais évolue vers une pneumonie sévère chez une petite proportion de patients, se transmet principalement par des gouttelettes respiratoires, similaires à la propagation de la grippe.

Cette infection provoque une réponse immunitaire inadéquate entraînant un orage cytokinique par l'intermédiaire des cellules d'immunité innée, principalement les MO

Les MO migrent vers les tissus inflammés où ils se différencient en cellules dendritiques et des macrophages et grâce à la sécrétion des cytokines importantes assurent une élimination directe et efficace contre l'infection.

Ces cellules présentent une forme de mémoire immunitaire dite entraineur impliquée lors d'un deuxième contact avec l'agent pathogène, développée par l'accumulation des différents mécanismes épigénétiques au niveau de la cellule monocyttaire et assurent une régulation positive de la transcription des gènes pro-inflammatoire.

L'implication des MO dans l'infection par le SRAS-COV-2 active un ensemble des voies de signalisation comme la voie de signalisation calcique caractérisée par l'augmentation du Ca cytoplasmique, cette voie est induite aussi par un stimulus chimique dans le cas des cellules excitables.

Au cours de ce travail, on a incubé des MO déjà récupérée du sang périphérique avec un virus inactivé, et on a dosé au même temps des concentrations des ions de Ca pour avoir sa consommation.

## Chapitre 5 : Bibliographie

### Bibliographie

#### A

Adams DO (1974) The structure of mononuclear phagocytes differentiating in vivo. I. Sequential fine and histologic studies of the effect of Bacillus Calmette-Guerin (BCG). *Am. J. Pathol.* 76, 17–48.

Aleksova A, Gagno G, Sinagra G, Beltrami AP, Janjusevic M, Ippolito G, Zumla A, Fluca AL & Ferro F (2021) Effects of SARS-CoV-2 on Cardiovascular System: The Dual Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) as the Virus Receptor and Homeostasis Regulator-Review. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 4526.

Atchison DK & Beierwaltes WH (2013) The influence of extracellular and intracellular calcium on the secretion of renin. *Pflugers Arch.* 465, 59–69.

#### B

Bedin A-S, Makinson A, Picot M-C, Mennechet F, Malergue F, Pisoni A, Nyiramigisha E, Montagnier L, Bollore K, Debieesse S, Morquin D, Veyrenche N, Renault C, Foulongne V, Bret C, Bourdin A, Le Moing V, Van de Perre P & Tuailon E (2021) Monocyte CD169 Expression as a Biomarker in the Early Diagnosis of Coronavirus Disease 2019. *J. Infect. Dis.* 223, 562–567.

Bhardwaj A, Sapra L, Saini C, Azam Z, Mishra PK, Verma B, Mishra GC & Srivastava RK (2021) COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies. *Int. Rev. Immunol.*, 1–36.

#### C

Carvalho T, Krammer F & Iwasaki A (2021) The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat. Rev. Immunol.* 21, 245–256.

Chung JY, Thone MN & Kwon YJ (2021) COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 170, 1–25.

#### D

Dahmani Z, Addou-Klouche L, Gizard F, Dahou S, Messaoud A, Chahinez Djebri N, Benaissti MI, Mostefaoui M, Terbeche H, Nouari W, Miliani M, Lefranc G, Fernandez A, Lamb NJ & Aribi M (2020) Metformin partially reverses the inhibitory effect of co-

## Chapitre 5 : Bibliographie

culture with ER-/PR-/HER2+ breast cancer cells on biomarkers of monocyte antitumor activity. *PLoS One* 15, e0240982.

Dai L & Gao GF (2021) Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 21, 73–82.

De Dios R, Nguyen L, Ghosh S, McKenna S & Wright CJ (2020) CpG-ODN-mediated TLR9 innate immune signalling and calcium dyshomeostasis converge on the NFκB inhibitory protein IκBβ to drive IL1α and IL1β expression. *Immunology* 160, 64–77.

### E

El Boussadani B, Benajiba C, Aajal A, Ait Brik A, Ammour O, El Hangouch J, Oussama O, Oussama B, Tahiri N & Raissuni Z (2020) [COVID-19 pandemia: Impact on the cardiovascular system. Data of 1st April 2020]. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)* 69, 107–114.

Ennaji MM ed. (2020) *Fundamental and basic virology aspects of human, animal and plant pathogens*, London San Diego Cambridge, MA Oxford: Elsevier, Academic Press.

### F

Falzone L, Gattuso G, Tsatsakis A, Spandidos DA & Libra M (2021) Current and innovative methods for the diagnosis of COVID-19 infection (Review). *Int. J. Mol. Med.* 47, 100.

Flanagan KL, Best E, Crawford NW, Giles M, Koirala A, Macartney K, Russell F, Teh BW & Wen SC (2020) Progress and Pitfalls in the Quest for Effective SARS-CoV-2 (COVID-19) Vaccines. *Front. Immunol.* 11, 579250.

Forkner CE (1930) THE ORIGIN OF MONOCYTES IN CERTAIN LYMPH NODES AND THEIR GENETIC RELATION TO OTHER CONNECTIVE TISSUE CELLS. *J. Exp. Med.* 52, 385–404.

### G

Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M & Ley K (2010) Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science* 327, 656–661.

## Chapitre 5 : Bibliographie

### I

Italiani P, Della Camera G & Boraschi D (2020) Induction of Innate Immune Memory by Engineered Nanoparticles in Monocytes/Macrophages: From Hypothesis to Reality. *Front. Immunol.* 11, 566309.

### J

Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G & Mahmoud M (2020) Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio* 31, 15–20.

Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD & Xing Z (2020) Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat. Rev. Immunol.* 20, 615–632.

Jones I & Roy P (2021) Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet Lond. Engl.* 397, 642–643.

### K

Kantari C, Pederzoli-Ribeil M & Witko-Sarsat V (2008) The role of neutrophils and monocytes in innate immunity. *Contrib. Microbiol.* 15, 118–146.

Kennedy JJ, Steain M, Slobedman B & Abendroth A (2019) Infection and Functional Modulation of Human Monocytes and Macrophages by Varicella-Zoster Virus. *J. Virol.* 93, e01887-18.

Knorr M, Münzel T & Wenzel P (2014) Interplay of NK cells and monocytes in vascular inflammation and myocardial infarction. *Front. Physiol.* 5, 295.

### L

Li S, Jiang L, Li X, Lin F, Wang Y, Li B, Jiang T, An W, Liu S, Liu H, Xu P, Zhao L, Zhang L, Mu J, Wang H, Kang J, Li Y, Huang L, Zhu C, Zhao S, Lu J, Ji J & Zhao J (2020) Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight* 5, 138070.

### M

Mahieu R & Dubée V (2020) [Clinical and epidemiological characteristics of COVID-19]. *Actual. Pharm.* 59, 24–26.

## Chapitre 5 : Bibliographie

Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, Abdellatif OS, Tharmaratnam T, Iskandar MA, Sefen JAN, Sidhu P, Atallah B, El-Lababidi R & Al-Qahtani M (2021) COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 20, 35.

Medzhitov R & Janeway C (2000) Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol. Rev.* 173, 89–97.

Merad M & Martin JC (2020) Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 20, 355–362.

Merah-Mourah F, Cohen SO, Charron D, Mooney N & Haziot A (2020) Identification of Novel Human Monocyte Subsets and Evidence for Phenotypic Groups Defined by Interindividual Variations of Expression of Adhesion Molecules. *Sci. Rep.* 10, 4397.

Mostafa A, Kandeil A, Shehata M, El Shesheny R, Samy AM, Kayali G & Ali MA (2020) Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): State of the Science. *Microorganisms* 8, E991.

### N

Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PAT, Czaikoski PG, Azevedo CHM & Monteiro MC (2017) Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity. *J. Transl. Med.* 15, 36.

Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, Curtis N, van Crevel R, van de Veerdonk FL & Bonten M (2020) Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection. *Cell* 181, 969–977.

Nichols BA, Bainton DF & Farquhar MG (1971a) Differentiation of monocytes. Origin, nature, and fate of their azurophil granules. *J. Cell Biol.* 50, 498–515.

Nouari W, Ysmail-Dahlouk L & Aribi M (2016b) Vitamin D3 enhances bactericidal activity of macrophage against *Pseudomonas aeruginosa*. *Int. Immunopharmacol.* 30, 94–101.

### P

Phan MVT, Ngo Tri T, Hong Anh P, Baker S, Kellam P & Cotten M (2018) Identification and characterization of Coronaviridae genomes from Vietnamese bats and rats based on conserved protein domains. *Virus Evol.* 4, vey035.

## Chapitre 5 : Bibliographie

Plaçais L & Richier Q (2020) [COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic]. *Rev. Med. Interne* 41, 308–318.

### R

Richards DM, Hettinger J & Feuerer M (2013) Monocytes and macrophages in cancer: development and functions. *Cancer Microenviron. Off. J. Int. Cancer Microenviron. Soc.* 6, 179–191.

### S

Sager HB, Kessler T & Schunkert H (2017) Monocytes and macrophages in cardiac injury and repair. *J. Thorac. Dis.* 9, S30–S35.

Serbina NV, Jia T, Hohl TM & Pamer EG (2008) Monocyte-mediated defense against microbial pathogens. *Annu. Rev. Immunol.* 26, 421–452.

Shi C & Pamer EG (2011) Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 762–774.

Shirvani E, Paldurai A, Manoharan VK, Varghese BP & Samal SK (2018) A Recombinant Newcastle Disease Virus (NDV) Expressing S Protein of Infectious Bronchitis Virus (IBV) Protects Chickens against IBV and NDV. *Sci. Rep.* 8, 11951.

Siegel GJ (2006) *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*, Available at: <http://site.ebrary.com/id/10169920> [Accessed July 8, 2021].

Strauss-Ayali D, Conrad SM & Mosser DM (2007) Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection. *J. Leukoc. Biol.* 82, 244–252.

### T

Teh YC, Ding JL, Ng LG & Chong SZ (2019) Capturing the Fantastic Voyage of Monocytes Through Time and Space. *Front. Immunol.* 10, 834.

Terry RL & Miller SD (2014) Molecular control of monocyte development. *Cell. Immunol.* 291, 16–21.

Triggle CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag EABA, Hadi HA & Sultan AA (2021) A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology,



## Chapitre 5 : Bibliographie

Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front. Immunol.* 12, 631139.

Tsatsakis A, Calina D, Falzone L, Petrakis D, Mitrut R, Siokas V, Pennisi M, Lanza G, Libra M, Doukas SG, Doukas PG, Kavali L, Bukhari A, Gadiparthi C, Vageli DP, Kofteridis DP, Spandidos DA, Paoliello MMB, Aschner M & Docea AO (2020) SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications : An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 146, 111769.

### W

Wacleche VS, Tremblay CL, Routy J-P & Ancuta P (2018) The Biology of Monocytes and Dendritic Cells: Contribution to HIV Pathogenesis. *Viruses* 10, E65.

Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L & Wu K (2020) Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 138, 575–578.

### Y

Yáñez A, Coetzee SG, Olsson A, Muench DE, Berman BP, Hazelett DJ, Salomonis N, Grimes HL & Goodridge HS (2017) Granulocyte-Monocyte Progenitors and Monocyte-Dendritic Cell Progenitors Independently Produce Functionally Distinct Monocytes. *Immunity* 47, 890-902.e4.

Yoshida K & Ishii S (2016) Innate immune memory via ATF7-dependent epigenetic changes. *Cell Cycle Georget. Tex* 15, 3–4.

### Z

Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J & Han Z (2020) Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 14, 185–192.

## Chapitre 5 : Bibliographie