



TLEMCEM

Numéro d'ordre : _____

UNIVERSITE DE TLEMCEM – ABOU-BEKR BELKAÏD

FACULTE SNV-STU - DEPARTMENT DE BIOLOGIE

LABORATOIRE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE APPLIQUEE ET IMMUNOLOGIE

- BIOMOLIM-

MEMOIRE

Présenté pour obtention du grade

Master en Sciences Biologiques

Spécialité Immunologie

Par :

DAHMANI Nour el houda

Soutenu le 01juillet 2024

Thème :

**L'effet bidirectionnel de globule rouge et les macrophages sur le ferroptose au cours
d'infection à *Pseudomonas aeruginosa***

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

Jury

Pr. Mouhammed SMAHI	Prof	Université de Tlemcen, Algérie	Président
Pr. Mourad ARIBI	Prof	Université de Tlemcen, Algérie	Directeur de thèse
Dr. Sara DAHOU	PhD immunologie	Université de Tlemcen, Algérie	Co-encadreur
Dr. Lamia YSMAIL-DAHLOUK	MCB	Université de Boumerdes, Algérie	Co-encadreur
Dr. Souheila BENMANSOUR	MAA	Université de Tlemcen, Algérie	Examinatrice
Dr. Chahrazède EL MEZOUAR	MCHU	Université de Tlemcen, Algérie	Examinatrice

RESUME**Introduction :**

La ferroptose est un type de mort cellulaire dépendant de fer, la surcharge de fer peut, cependant, induire la polarisation des macrophages, cette dernière joue un rôle crucial pour la lutte contre les infections et dans la maturation des érythrocytes. *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie opportuniste capable de provoquer un large éventail des infections.

Matériel et Méthodes :

Les monocytes ont été isolés à partir de cellules mononuclées du sang périphérique (PBMCs) de donateurs volontaires sains. Après différenciation *ex vivo* en macrophages, le même sang est utilisé pour isoler les RBC, ces dernières sont soumises en cocultures avec les macrophages en présence ou en absence de *Pseudomonas aeruginosa*, puis, les taux d'ions ferrique Fe^{3+} et le malondialdéhyde (MDA) afin d'étudier la ferroptose chez les macrophages seuls, les RBCs seuls ou en coculture.

Résultats :

Nos résultats montrent que les ions ferriques ont été augmentés significativement chez les RBC par rapport aux macrophages ($p=0.019$ test t de Student), Le taux de fer a été diminué dans le groupe des globules rouges infectés par *P. aeruginosa* et dans le système de co-culture des macrophages et des globules rouges infectés par *P. aeruginosa* en comparant à celle de contrôle. En revanche, dans la co-culture des macrophages avec les globules rouges sans *P. aeruginosa* Fe^{3+} a été diminuée par rapport aux globules rouges non infectés à *P. aeruginosa*. Ces différences ont été non significatives $p>0,05$ avec le test ANOVA. Ainsi que, le taux de MDA a été augmenté au cours de l'infection.

Conclusions :

Notre étude propose que les GRs pourraient améliorer la survie des macrophages et jouer un rôle immunorégulateur des réponses inflammatoires des macrophages afin de mieux contrôler la progression de l'infection à *P. aeruginosa*.

Mots clés :

Ferroptose, macrophage, RBC, MDA, fer, *Pseudomonas aeruginosa*, peroxydation lipidique

ABSTRACT**Background:**

Ferroptosis is a type of iron-dependent cell death, iron overload can induce macrophage polarization, the latter playing a crucial role in the fight against infections and in the maturation of erythrocytes. *Pseudomonas aeruginosa* and opportunistic bacteria capable of causing a wide range of infections

Material and Methods:

Monocytes were isolated from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy volunteer donors. After in vitro differentiation into macrophages, in the same blood isolated the RBCs, generate cocultures in the presence or absence of *Pseudomonas aeruginosa*, then, we dosed iron and MALONDIALDEHYDE (MDA to study ferroptosis

Results:

Ferric ions were significantly increased in RBCs compared to macrophages ($p=0.019$ Student's t-test). Iron levels were decreased in the *P. aeruginosa*-infected RBC group and in the co-culture of macrophages and *P. aeruginosa*-infected RBCs compared to controls. In contrast, in co-culture of macrophages with *P. aeruginosa*-free red blood cells Fe^{3+} was decreased compared with *P. aeruginosa*-uninfected red blood cells. These differences were non-significant $p>0.05$ with the Kruskal Wallis test.

As well, MDA levels were increased during infection. In addition, co-culture led to a decrease in MDA levels, as shown in graphs 3.2.c, but no significant variation was observed ($p > 0.05$).

Conclusion:

Our study proposes that GRs could enhance macrophage survival and play an immunoregulatory role in macrophage inflammatory responses and survival to better control the progression of *P. aeruginosa* infection.

Key words:

Ferroptosis, macrophage, RBC, MDA, iron, *Pseudomonas aeruginosa*, lipid peroxydation.

ملخص

مقدمة:

يُعدّ الاستقطاب الحديدي نوعاً من أنواع موت الخلايا المعتمد على الحديد حيث يمكن أن يؤدي الحمل الزائد للحديد إلى استقطاب الخلايا البلعمية الكبيرة، والتي تلعب دوراً حاسماً في مكافحة العدوى ونضج كريات الدم الحمراء. الزائفة الزنجارية الزنجارية وبكتيريا انتهازية قادرة على التسبب في مجموعة واسعة من العدوى

المواد والطرق:

تم عزل الخلايا الأحادية من خلايا الدم المحيطية أحادية النواة (PBMCs) من متبرعين متطوعين أصحاء. بعد التمايز في المختبر إلى خلايا بلعمية كبيرة، تم عزل كريات الدم الحمراء من نفس الدم وزرعها في وجود أو عدم وجود الزائفة الزنجارية الزنجارية. ثم فحص الحديد والمادة الدهنية الغنية بالهيدروجينوزا لدراسة التسمم الحديدي

النتائج:

ازدادت أيونات الحديدك بشكل ملحوظ في كريات الدم الحمراء مقارنةً بالبلاعم (ختبار ت الطالب $p=0.019$). وانخفضت مستويات الحديد في مجموعة كريات الدم الحمراء المصابة بالبكتيريا الهوائية وفي المزرعة المشتركة بين البلاعم وكريات الدم الحمراء المصابة بالبكتيريا الهوائية مقارنةً بالضوابط. وعلى النقيض من ذلك، انخفضت نسبة الحديد +3 في المزرعة المشتركة للبلاعم مع $p > 0.05$ خلايا الدم الحمراء الخالية من البكتيريا الهوائية في خلايا الدم الحمراء الخالية من البكتيريا الهوائية مقارنةً بخلايا الدم الحمراء غير المصابة بالبكتيريا الهوائية. كانت هذه الاختلافات غير ذات دلالة معنوية مع اختبار كروسكال واليس

. كذلك زادت مستويات MDA. اثناء الإصابة بالعدوى. بالإضافة الى ذلك الاستزراع المشترك الى انخفاض مستويات MDA.

. كما هو موضح في الرسوم البيانية c.2.3. ولكن لم يلاحظ أي تباين كبير. ($p > 0.05$)

الاستنتاجات:

تقترح دراستنا أن بإمكان الكريات الحمراء تحسين بقاء البلاعم على قيد الحياة ولعب دور مناعي في الاستجابات الالتهابية للبلاعم. وبقائها من أجل التحكم بشكل أفضل في تطور عدوى بكتيريا الزهرة الزنجارية

الكلمات المفتاحية:

التسمم الحديدي، البلاعم، كريات الدم الحمراء، حمض الأسيتيل السكري، الحديد الزائفة الزنجارية الزائفة، بيروكسيد الدهون

Remerciement :

A l'occasion de la soutenance de mes travaux de mon projet de master immunologie, je tiens à exprimer tout ma gratitude envers tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Seul, on ne peut rien. C'est pour cela que je désire remercier tout particulièrement :

Un grand merci à mon Encadreur et responsable du master immunologie Monsieur le Professeur Mourad ARIBI ; merci m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail de Mémoire et de m'avoir ouvert les portes de votre laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie, et bien sûr pour toutes les connaissances et conseils que vous avez partagé avec nous. Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Je ne pourrai passer sous silence de la grande générosité de SARA DAHOU, BENAMARA SOUMIYA, ZOUDJI SOUAD, BENRRADJ HOURIA et YSMAILDAHLOUK LAMIA ; Membres de laboratoires de biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie, avec ses précieux conseils son dévouement sa disponibilité et bien sur sa patience, merci de m'avoir guidé tout au long de ce projet, les mots ne me suffisent pas pour exprimer ma gratitude envers vous et à quel point j'ai apprécié vos aides.

Sans oublier Rabia MESSALI je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements pour vos conseils et votre aide précieuse avec votre gaieté.

Dédicace

Je dédie ma réussite à ma mère, qui m'a soutenue dès mes premiers pas, à mon père et à mes frères pour leur soutien, à mes amies : Amal , Adiba et Wahiba pour leur soutien, à ma cousine Rania, à qui je souhaite de réaliser tous ses rêves et de réussir son parcours universitaire, et à son frère Anis, ainsi qu'à toutes les personnes que j'ai rencontré en Master 2, avec qui j'ai vécu les plus beaux moments.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	IX
LISTES DES FIGURES.....	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
INTRODUCTION.....	1
I. REVUE DE LA LITTERATURE	2
I.1. PSEUDOMONA AERUGINOSA.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
I.1.1.....	GENERAUX
2	
I.1.4. FACTEURS DE PATHOGENICITE DE <i>P. AERUGINOSA</i>	2
<i>I.1.2.1. facteurs associés à la membrane bactérienne</i>	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
<i>I.1.2.1 LES FACTEUR SECRETES</i>	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
I.1.3. RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ <i>P. AERUGINOSA</i>	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
I.1.4. LA REPONSE IMMUNITAIRE DE L'HOTE CONTRE L'INFECTION	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
I.2. MACROPHAGES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
I.2.1. ONTOGENESE DES MACROPHAGES.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
I.2.2. TYPES DES MACROPHAGES	6
I.2.4. POLARISATION DES MACROPHAGES	7
<i>I.2.4.1. Macrophages classiques (M1)</i>	7
<i>I.2.4.1. MACROPHAGE ALTERNATIF(M2).....</i>	7
I.3. FERROPTOSE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
I.3.1. DEFINITION DE FERROPTOSE	8
I.3.1. CARACTERISTIQUES	9
<i>I.1.2.1. morphologiques</i>	9
<i>I.1.2.1. biochimiques.....</i>	9
I.3.3. L'EFFET DE LA FERROPTOSE SUR LES MACROPHAGES	9
I.3.4. LE ROLE DES MACROPHAGES DANS LA FERROPTOSE.....	9
I.4. LES ÉRYTHROCYTES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

Table des matières

vii

I.4.1. ÉRYTHROPOÏÈSE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
I.4.2. CARACTERISTIQUES DES ERYTHROCYTES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
I.4.3. ROLES PHYSIOLOGIQUES DES ERYTHROCYTES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
I.4.4. Rôles immunitaires des érythrocytes	Erreur ! Signet non défini.
I.5. PROBLEMATIQUE ET TEST D'HYPOTHESE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
II. MATERIEL ET METHODES.....	15
II.1. DECLARATION	
ETHIQUE	15
II.2. STADY DISIGN.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
II.3. LA CULTURE CELLULAIRE	16
II.4. ISOLEMENT DES PBMCS	
.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
II.4.1 . ISOLEMENT DES MONOCYTES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
II.4.1.1. CULTURE DES MONOCYTES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
II.4.1. 2. GENERATION DES MACROPHAGES DERIVES DE MONOCYTE MDMs .	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
II.4.2. Isolement des globules rouges autologues.....	
.....	Erreur ! Signet non défini.
II.5. Détermination du Malondialdéhyde (MDA).....	16
II.6 Détermination du ferroptose par mesure de fer.....	17
III. INTERPRETATION DES RESULTATS	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
III.1. MARQUER DE PEROXYDATION LIPIDIQUE	19
III.1.1. LES IONS FERRIQUES (Fe 3+).....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
III.1.2 LA DETERMINATION DE MALONDIALDEHYDE (MDA) :	19
IV. DISCUSSION :	21
V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	23
REFERENCES :	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

Listes des figures

<u>FIGURE 1.1.</u> FACTEURS DE PATHOGENICITE DE <i>P. AERUGINOSA</i>	2
<u>FIGURE 1.2.</u> ROLE IMMUNITAIRE SUR L'INFECTION A <i>P.A.</i>.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
<u>FIGURE 1.3.</u> ONTOGENIE DES MDMS	6
<u>FIGURE 1.4.</u> TYPES DE MACROPHAGES DANS CHAQUE TISSU ET LEUR ROLE DANS L'IMMUNITE	6
<u>FIGURE 1.5.</u> LES MACROPHAGES DIGERENT LES GLOBULES ROUGES ET AUGMENTENT LE NIVEAU DE FER_	10
<u>FIGURE 1.6.</u> DEVELOPPEMENT DES ERYTHROPOÏESE.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
<u>FIGURE 1.7.</u> ROLE DES ERYTHROCYTES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

Liste des tableaux

Liste des tableaux

TABLEAU 1.1. PHENOTYPES DES MACROPHAGES ET LEUR ROLE DANS L'IMMUNITE.....	8
---	---

Liste des Abréviations

x

Liste des Abréviations

A

AGPI : d'acides gras polyinsaturés

ALOX : lipoxygénase

B

Baso-E : protéines basophiles

C

c-di-GMP : diguanosine monophosphate bis-(3'-5')-cyclique

CMP : La cellule myéloïde progénitrice

CSH : hématopoïétiques

Ch : le cholestérol

CSH : hématopoïétiques

CO 2 : dioxyde de carbone

E

EMP : progéniteur érythro-myéloïdes

I

IL:interleukine

IFN- γ :interféron γ

M

M: macrophage

MDMs :les macrophages dérivées des monocytes

MDA : malondialdéhyde

Q

QS : Quorum Sensing

G

GYPA : *la glycophorine-A*

GMP : *pro génitrices de granulocytes et de macrophages*

GR: globule rouge

S

STAT1: Signal transducer and activator of transcription 1

N

NF- κ B: Facteurs nucléaires améliorateurs de chaîne légère kappa de cellules B activées

Liste des Abréviations

xi

H

Hb : L'hémoglobine

P

L'OMS : Organisation mondiale de la Santé

Ortho-E : érythroblastes orthochromatophiles

O₂ : l'oxygène

P

p.a: *Pseudomonas aeruginosa*

LPS : Lipopolysaccharide

PRR : Les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires

PL : phospholipides

Pro-E : les proérythroblastes

Poly-E : polychromatophiles

T

TLR : Toll-like resptor

T2SS : Le système de sécrétion de type II

Th1 : T helper

TNF- α : facteur de nécrose tumoral α

TGF beta : Facteur de croissance transformant

Introduction

Pseudomonas aeruginosa est considéré comme l'un des bactériens opportunistes les plus polyvalents et les plus virulents(Wood et *al.* 2023), En général, il attaque les voies respiratoires et les voies urinaires, c'est une bactérie à gram négative, Son profil pathogène provient d'un arsenal vaste et variable de facteurs de virulence et de déterminants de résistance aux antibiotiques et de sa capacité à échapper à la réponse immunitaire innée(Jurado-Martín, Sainz-Mejías, et McClean 2021), Les bactéries ont la capacité de modifier la réponse immunitaire de l'hôte en utilisant le système de sécrétion pour produire des facteurs de virulence dans les cellules hôtes, ce qui facilite l'évasion immunitaire et favorise la colonisation bactérienne, Les cellules immunitaires innées, comme les macrophages, jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme(Qin et *al.* 2022a). Cette cellule phagocytaire mononucléée jouant un grand rôle dans la défense de l'hôte, l'inflammation et l'hémostasie(Atri, Guerfali, et Laouini 2018a; Yao, Xu, et Jin 2019a), dérive de cellule souche hématopoïétique(Trzebanski et Jung 2020), Les macrophages qui possèdent une structure plastique, réagissent à différents signaux environnementaux en modifiant leur phénotype et leur fonction(Vogel et *al.* 2014), Ces caractéristiques sont désignées par la polarisation des macrophages (Yao, Xu, et Jin 2019a).les macrophages sont classées de deux types , macrophages classiquement activés (M1) et alternativement activés (M2)(Murray 2017), l'IL-6, un marqueur des macrophages M1encourage la peroxydation lipidique et perturbe l'équilibre du fer dans les cellules épithéliales bronchiques, ce qui entraîne la ferroptose(Han et *al.* 2021). Cette dernière c'est un type de mort cellulaire dépendant de fer(Youssef et *al.* 2018), le principal source de fer, c'est la phagocytose des globule rouge sénescents(Youssef et *al.* 2018). Il existe un lien entre la myélopoïèse et l'érythropoïèse, car la différenciation des cellules myéloïdes se produit dans la moelle osseuse, ce qui entraîne une même génération des érythrocytes (Canny et *al.* 2023),ainsi , les macrophage joue un rôle crucial dans la maturation des globule rouges(Moras, Lefevre, et Ostuni 2017) .

Les globules rouges(GR) sont des cellules anucléées qui transportent de l'oxygène et sont très abondants dans le corps humain (Youssef et *al.* 2018; Bosman 2018) , Ils jouent un rôle essentiel dans le transport d'oxygène, l'hémostasie (Bosman 2018), la régulation du tonus vasculaire local et il y'a des études exclusif démontré que ils ont un rôle immunitaire(Fang et *al.* 2023a; Ukidve et *al.* 2020a)

I. Revue de la littérature

I.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie environnementale (Mielko et al. 2019). Sa mode de nutrition est hétérotrophe, ce qui signifie qu'elle est attirée par des substances nutritives, et elle est mobile. Cette bactérie est de type Gram négatif (Jurado-Martín, Sainz-Mejías, et McClean 2021). Elle a la capacité de causer des infections aiguës et chroniques (Diggle et Whiteley 2020a). Elle infecte habituellement les voies respiratoires et urinaires, et est une cause majeure d'infections nosocomiales (Mielko et al. 2019).

I 1.1. Généraux

P. aeruginosa est une bactérie à Gram négatif appartenant à la famille des Pseudomonaceae (Wood, Kuzel, et Shafikhani 2023). Elle possède une membrane cytoplasmique avec une bicouche phospholipidique symétrique et une membrane externe asymétrique avec une face interne phospholipidique et une couche externe lipopolysaccharide (Chevalier et al. 2017). Cette bactérie mesure environ 1 à 5 µm de long et 0.5 à 1.0 µm de large, et a 100 µL de TBA 0,67% et 500 µL de TCA 20%, non sporulée, généralement non encapsulée. Elles sont disposées seules, en paires ou en chaînes courtes. *Pseudomonas aeruginosa* possède un seul flagelle polaire qui lui confère une mobilité active. C'est un aérobie facultatif qui se développe via la respiration aérobie et la respiration anaérobie en utilisant le nitrate comme accepteur d'électrons. Cette bactérie peut survivre dans des températures allant de 4 à 42 °C et a la capacité de provoquer des maladies chez divers hôtes (Stratton 1983; Diggle et Whiteley 2020b).

I .1.2. Facteurs de pathogénicité de *P. aeruginosa*

P. aeruginosa présente un large éventail de facteurs de virulence qui confère une flexibilité métabolique et qui regroupées en facteurs sécrétés ou associés à la membrane bactérienne (Wu et al. 2015)

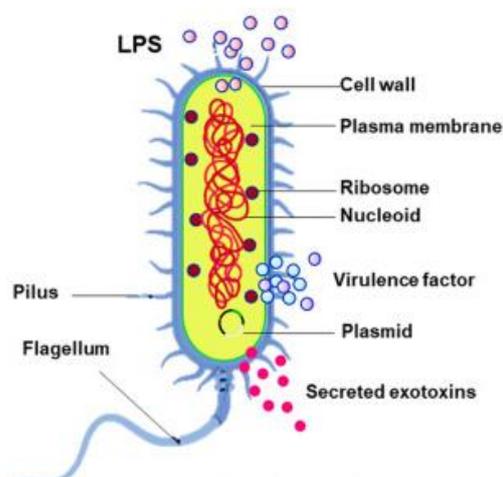


Figure1.1 : Facteurs de Pathogénicité de *P. aeruginosa*(Qin et al. 2022)

I .1.2.1 facteurs associés à la membrane bactérienne

Flagelle : *P. aeruginosa* possède un seul flagelle composé d'une flagelline sous le nom FliC(Bouteiller et al. 2021), celle-ci joue un rôle dans la motilité bactérienne, l'adhésion aux cellules et la formation de biofilm, Le système immunitaire inné reconnaît la flagelline monomère soit en liaison au récepteur Toll-like 5 (TLR5) à la surface cellulaire, soit en détectant des sous-unités individuelles par des capteurs cytosoliques intracellulaires(Bucior, Pielage, et Engel 2012).

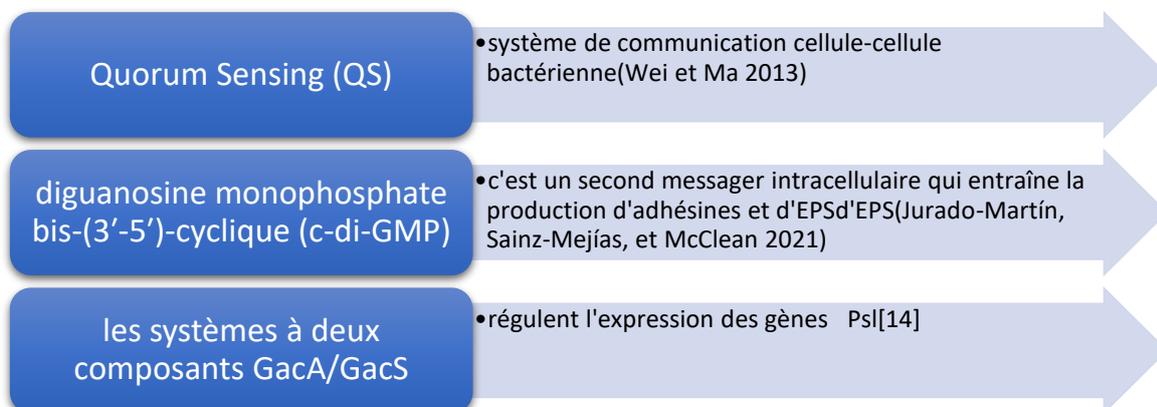
Pili de type IV : Ils participent à l'adhérence à la surface, à l'agrégation cellule-cellule, à la formation de biofilm et à la motilité. Les pili de type IV jouent un rôle crucial dans la virulence, car les mutants qui ne possèdent pas de pili de type IV ne peuvent pas coloniser les cellules hôtes et sont donc moins infectieux (Costa et al. 2021).

Lipopolysaccharide (LPS) : LPS est un glycolipide chargé négativement, qui se forme en une couche étroitement tassée à la surface cellulaire. La présence de la couche de LPS joue un rôle crucial dans la stabilité structurelle de la membrane externe (Scala et al. 2020), Fixation du biofilm, Interagit avec les peptides antimicrobiens(Gheorghita et al. 2023).

Le biofilm :Les biofilms désignent les groupes microbiens qui se trouvent enfermés dans des polymères extracellulaires, cette dernière peuvent se développer sur différentes surfaces et sont répandus dans les milieux naturels, industriels et hospitaliers (Wei et Ma 2013).

Le système de régulation implique dans le biofilm :

La régulation de biofilm est assurée par des facteurs environnementaux et de nombreux gènes tel que :



I .1.2.2 Les facteurs sécrétés

L'exotoxine A : joue un rôle crucial dans la virulence de *P. aeruginosa*. Il appartient à une famille d'enzymes connues sous le nom de mono-ADP-ribosyltransférases. La protéine est produite par le T2SS et pénètre dans le système eucaryote cellulaire en se fixant à un récepteur spécifique à la surface de la cellule(Wu et *al.* 2015).

L'exotoxine S : Le système de sécrétion de type III chez *Pseudomonas aeruginosa* produit l'exoenzyme S, une cytotoxine essentielle pour la colonisation, l'invasion et la dissémination bactérienne lors de l'infection.(Amirmozafari, Fallah Mehrabadi, et Habibi 2016)

I.1.3 Résistance aux antibiotiques chez *P. aeruginosa* :

La résistance aux antibiotiques est une préoccupation majeure, avec *Pseudomonas aeruginosa* figurant notamment sur la liste des « pathogènes prioritaires » de l'OMS (Elfadadny et *al.* 2024). Cette bactérie est résistante à différents antibiotiques, tels que les aminosides, les quinolones et les β -lactamines (Pang et *al.* 2019). Qui considérés comme les plus efficaces pour lutter contre les bactéries multi-résistantes. *P. aeruginosa* fait partie des agents pathogènes connus sous le nom d'ESKAPE (Elfadadny et *al.* 2024). On peut identifier deux types de mécanismes de résistance aux antibiotiques chez cette bactérie : les mécanismes innés tels qu'une membrane externe peu perméable, des pompes à efflux de type Mex et la céphalosporinase AmpC, et les mécanismes acquis ,soi par une mutations génétiques chromosomiques ou avec transfert horizontal(Pina-Sánchez, Rua, et Del Pozo 2023).

I.1.4 La réponse immunitaire de l'hôte contre l'infection

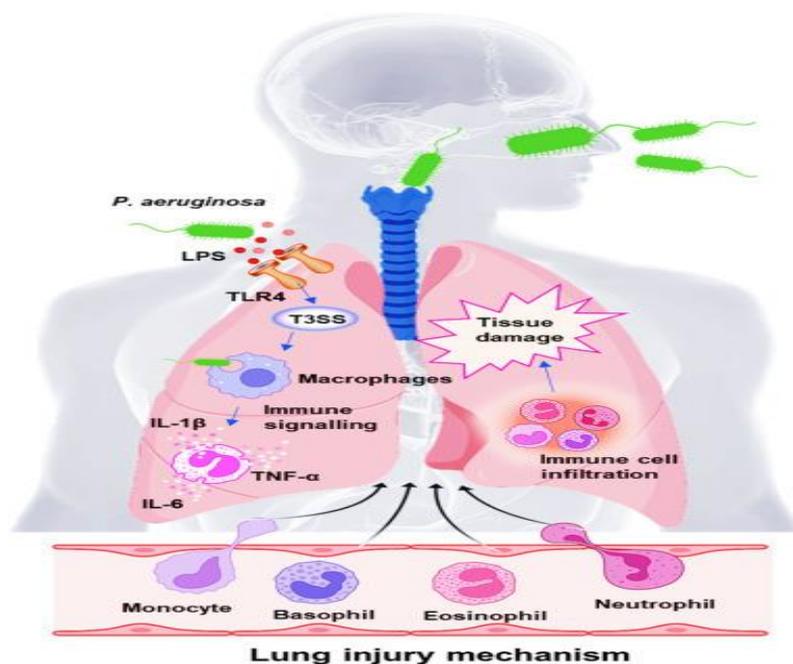


Figure 1.2 : rôle immunitaire sur l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* (Qin et al. 2022)

La réponse immunitaire de l'hôte est activée lorsque différents facteurs de virulence de micro-organismes sont détectés, qui sont nécessaires pour induire une infection et interagir directement avec les cellules hôtes (Cangui-Panchi et al. 2023). Les cellules du système immunitaire inné, comme les neutrophiles et les macrophages, ont la capacité de réagir aux biofilms. Les récepteurs de reconnaissance de formes (PRR) facilitent la détection des micro-organismes intrus en reconnaissant les motifs moléculaires conservés associés aux agents pathogènes microbiens, signalant ainsi leur présence et entraînant l'activation de la réponse immunitaire de l'hôte (Jensen et al. 2010). Les macrophages alvéolaires sont responsables de la production de cytokines comme le TNF- α , l'IL-1 β et d'autres interleukines en réponse à l'exposition aux exotoxines, au système de sécrétion de type III (T3SS) et aux structures LPS lors du développement du biofilm (Cangui-Panchi et al. 2023).

I.2. Macrophages

Les macrophages sont des cellules mononucléées phagocytaires jouant un grand rôle dans la défense de l'hôte, l'inflammation et l'hémostase (Kurotaki, Sasaki, et Tamura 2017).

I .2.1. Ontogenèse des macrophages

Il y a deux types de macrophages dans le tissu, macrophage tissulaire et macrophage dérivé des monocytes.

Chapitre 1 : revu de littérature

Des études démontrent que la majorité des macrophages qui résidents dans le tissu sont d'origine fœtale. Ces macrophages de l'embryon peuvent se renouveler et se maintenir tout au long de la vie dans les tissus adultes. On les classe en deux types, les premiers sont des macrophages du sac vitellin qui participent principalement à la production de microglie, et les seconds dérivent de progéniteur érythro-myéloïdes (EMP) (Kurotaki, Sasaki, et Tamura 2017)

les macrophages dérivées des monocytes (MDMs) génèrent a partir des monocytes dans des situations homéostatiques et inflammatoires (Terry et Miller 2014). Les monocytes sont issus de cellules souches hématopoïétiques (CSH), Dérivent de cellule progéniteur myéloïdes communs (CMP) multiples intermédiaires pluripotents, Les CMP sont de pro génitrices de granulocytes et de macrophages (GMP)(Trzebanski et Jung 2020).

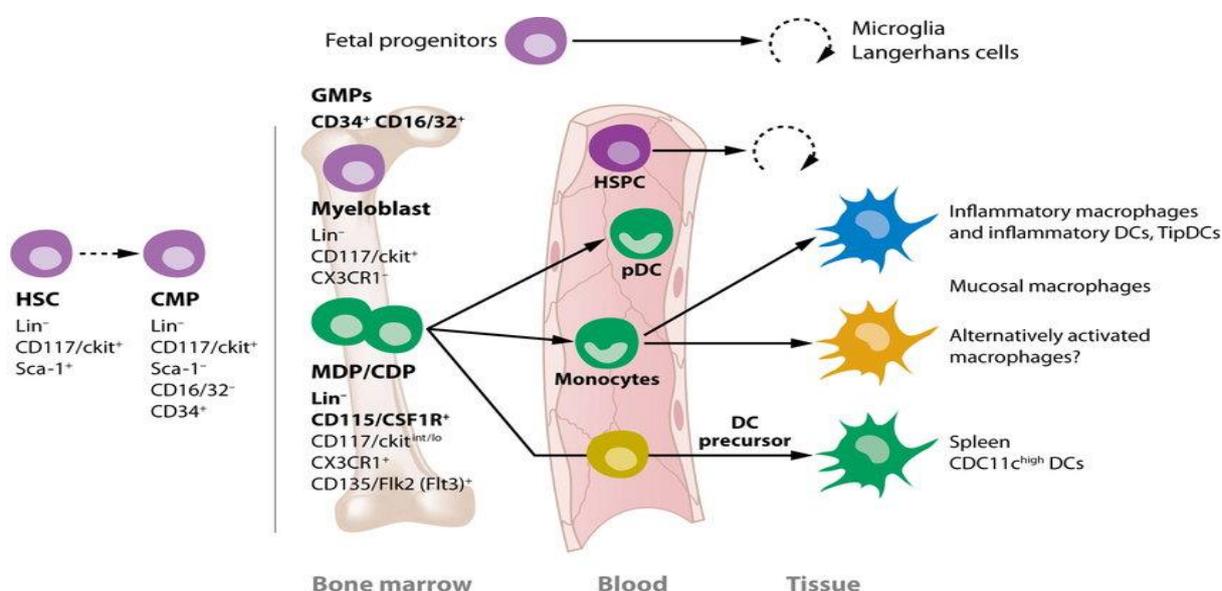


Figure 1.3 : ontogénie des MDMs(Auffray, Sieweke, et Geissmann

2009)

I.2.2. Types des macrophages

La figure ci-dessous illustre les différents types de macrophages

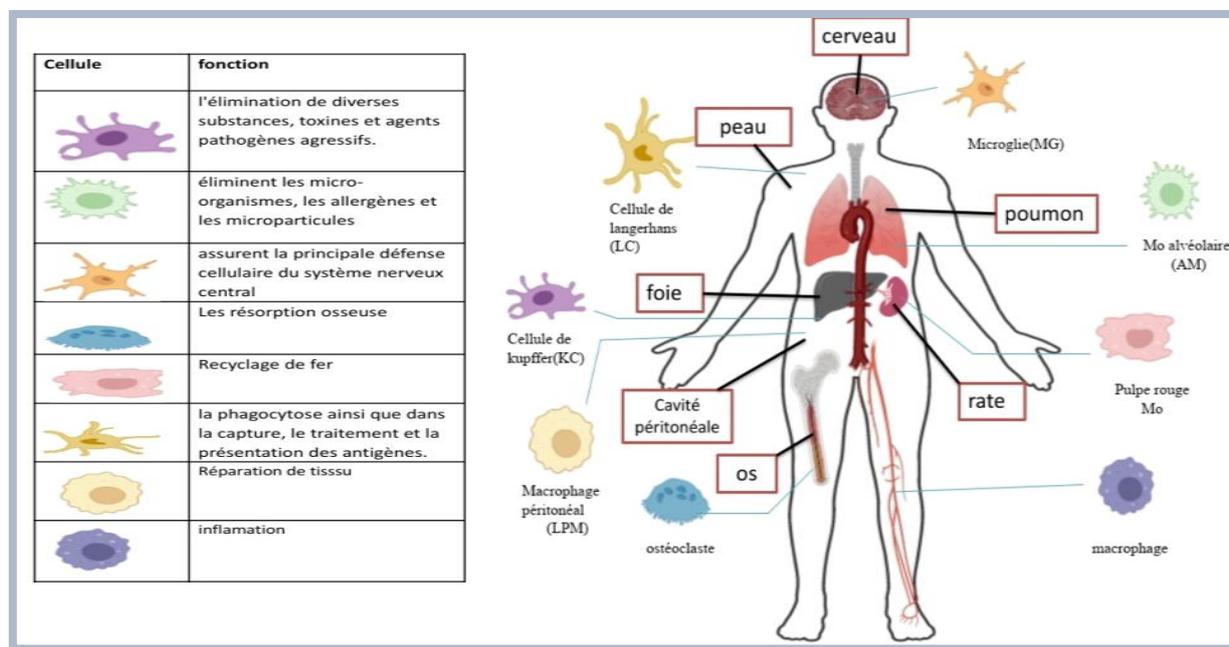


Figure 1.4 : Types de macrophages dans chaque tissu et leur rôle dans l'immunité

(Kurotaki, Sasaki, et Tamura 2017) (Sousa, Vasconcelos, et Quaresma 2019)

I.2.3. Polarisation des macrophages

Les macrophages sont des cellules clés de l'immunité, elles peuvent reconnaître les agents pathogènes et ont la capacité de présenter les antigènes. Cette reconnaissance se fait par leurs récepteurs PRR et des molécules hydrosolubles (PRM), telles que les ficolines et les collectines (Malyshev et Malyshev 2015). En cas d'infection bactérienne, ces cellules peuvent adopter divers phénotypes. En plus des types classiques anti-inflammatoires M1 et des types alternatifs anti-inflammatoires/pro-fibrotiques M2, de nombreux autres phénotypes existent, tels que M2a, M2b, M2c et M2d (Zhou et al. 2024).

I.2.3.1. Macrophages classiques (M1) :

Les macrophages sont polarisés en macrophages M1 après activation par les lipopolysaccharide (LPS) et les cytokines t helper 1(Th1), interféron γ , facteur de nécrose tumorale α (IFN- γ , TNF- α). Ils sont marqués par les récepteurs (Toll like reseptor) TLR-2, TLR-4, CD80, CD86, iNOS et MHC-II(Yao, Xu, et Jin 2019b). Ces cellules peuvent produire des cytokines pro-inflammatoires telles que(interleukine) l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-12, l'IL-18 et l'IL-23, le TNF- α et l'IFN de type I, ainsi plusieurs chimiokines telles que CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13 et CXCL16 ; CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL8, CCL15, CCL11, CCL19, CCL20 et CX3CL1 (Atri, Guerfali, et Laouini 2018b). Les deux voies principales impliquées dans la polarisation des macrophages M1 semblent être facteurs

nucléaires améliorateurs de chaîne légère kappa de cellules B activées et transduction de Signal et activateur de transcription 1 (NF- κ B et STAT1), qui induisent l'activation de la réponse Th1, facilitent la phagocytose médiée par le complément et l'inflammation. Ils se distinguent par la phagocytose de micro-organismes et de débris matriciels lors des premières étapes de cicatrisation, ainsi qu'une forte capacité à présenter des antigènes (Yao, Xu, et Jin 2019b).

I. 2.3.2. Macrophage alternative (M2) :

La polarisation des macrophages M2 se fait une réponse à des cytokine comme l'IL-4, l'IL-13, l'IL-10, l'IL-33, TGF- β et l'IL-25 (Yao, Xu, et Jin 2019b). Ils ont aussi la capacité de produire des cytokines telle que : IL-13, CCL1, CCL2, CCL13, CCL14, CCL17, CCL18, CCL22, CCL23, CCL24, CCL26 et IL-1R. Ils expriment des marqueurs de surface tels que le récepteur du mannose, CD206, CD163, CD209, FIZZ1 et Ym1/2, qui sont régulés par des facteurs de transcription essentiels tels que STAT6, IRF4, JMJD3, PPAR δ et PPAR γ (Atri, Guerfali, et Laouini 2018c). Les macrophages M2 sont classés en sous-groupes comprennent M2a, M2b, M2c et M2d(Zhou et *al.* 2024b)

Tableau 1.2 : Phénotypes des macrophages et leur rôle dans l'immunité (Sousa, Vasconcelos, et Quaresma 2019)(Atri, Guerfali, et Laouini 2018; Zhou et *al.* 2024; Atri, Guerfali, et Laouini 2018).

Phénotype	stimulateur	marqueur	fonction
M2a	l'IL-4 ou l'IL-13	CD163, CD206, MHC II, TGM2, IL-10, TGF- β , IL-4, IL-13, COX5a	Allergie inflammatoire de type II, destruction des parasites, réparation des tissus
M2b	le LPS, l'IL-1 β complexe Immunitaire, TLR, IL-1R	CD86, MHCII, IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α	Stress oxydatif, efférocytose
M2c	l'IL-10, Glucocorticoïdes, TGF- β	CD163, CD206, IL-10, TGF- β , MERTK, ECM	Réponse anti-inflammatoire remodelage tissulaire, dépôt matriciel

M2d	Adénosine, TLR, A2R ligands, Fra1	VEGF-A, IL-10, IL-12, TNF- α , TGF- β	Angiogenèse, réponse anti- et pro-inflammatoire
Mreg	TLR agonistes, immune complexes, cellule apoptotique, and prostaglandines, M-CSF; CSF1, CD14	IL-10, TGF- β 1, CD11a, CD11b, CD68, F4/80, CD14, CD16, CD32 CD200, CD138, CD38, TGIT, FoxP3, D64, CD163, CD169, CD64, CD169, CD204, CD11c, Dectin-1	anti-inflammatoire
M3	Inconnu	Inconnu	Règlement de réponse Basculer entre la réponse M1 et M2
M4	Motif CXC (CXCL4)	MMP7, MMP12, IL-6, MRP8, MRP14, TNF- α , CD68, TRAIL, CCL17, CCL22	Réponse pro-inflammatoire, stress oxydatif, faible phagocytose, réparation tissulaire
M17	IL-17	Il-17/Il-23	Pro-inflammatoire
Mox	Ox-PL-PPC	HMOX-1, Nrf2, Srxn1, Txnrd1, IL-1 β , IL-10	Faible phagocytose

I.3. Ferroptose

I.3.1. Définition de ferroptose

La ferroptose est une nouvelle forme de mort cellulaire régulée, découverte en 2012 par Dixon (Yang et al. 2022a). Elle est marquée par une peroxydation des lipides. La perturbation de l'équilibre du fer entraîne une surcharge en fer, ce qui entraîne une peroxydation lipidique par réaction de Fenton et un déséquilibre redox. Ensuite, de nombreuses quantités d'acides gras polyinsaturés (AGPI) sont oxydées (Ma et al. 2022).

I.3.2. Caractéristiques

I.3.2.1. Morphologiques

Des anomalies mitochondriales sont généralement observées dans les cellules Ferroptotiques, comme une condensation ou un gonflement, une densité membranaire plus élevée, une crête réduite ou absente, ainsi qu'une rupture de la membrane supérieure(Tang et *al.* 2021) ,le noyau est normal (Chen et *al.* 2024)

I.3.2.2. biochimiques

L'accumulation de fer et la peroxydation lipidique sont deux caractéristiques biochimiques principales de la ferroptose, une forme de mort cellulaire dépendante des ROS(Tang et *al.* 2021).

Accumulation de fer

Le système antioxydant est inhibé par les activateurs classiques de la ferroptose, tels que l'érastine ou RSL3, qui augmentent l'accumulation de fer au sein des cellules. L'excès de ROS peut être produit directement par le fer grâce à la réaction de Fenton, ce qui entraîne une augmentation des dommages oxydatifs, en outre, le fer a la capacité d'accroître l'activité de la lipoxygénase (ALOX) ou des EGLN prolyl hydroxylases (ou PHD), des enzymes qui sont responsables de la peroxydation des lipides et de l'équilibre de l'oxygène(Tang et *al.* 2021).

La peroxydation lipidique

Les radicaux libres sont responsables de la peroxydation lipidique, une réaction qui a pour principal cible les acides gras insaturés de la membrane cellulaire (**Ayala, Muñoz, et Argüelles 2014a**), l'oxydation lipidique produit des hydroperoxydes lipidiques initiaux (LOOH) et des aldéhydes réactifs ultérieurs (comme le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonéal (4HNE)), qui s'accroissent pendant la ferroptose(Tang et *al.* 2021).

Les glycolipides, les phospholipides (PL) et le cholestérol (Ch) sont également couramment touchés par des modifications peroxydatives qui peuvent causer des dommages et même être mortels(**Ayala, Muñoz, et Argüelles 2014a**).

1.3.4. Le rôle des macrophages dans la ferroptose

Phagocytose et accumulation de fer :

l'érythrophagocytose se produire En cas d'augmentation brusque du nombre de globules rouges ou de graves dommages aux globules rouges(Youssef et *al.* 2018).

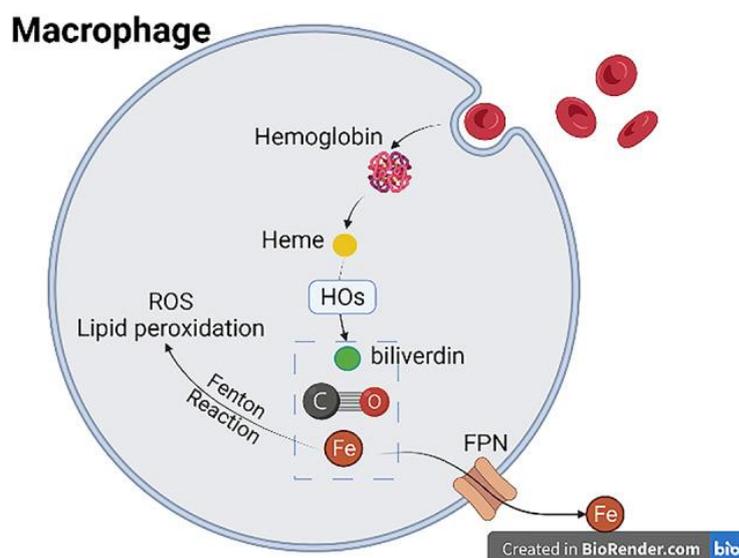


Figure 1.5. : Les macrophages digèrent les globules rouges et augmentent le niveau de fer(Yang et *al.* 2022)

Cytokines et régulation de la ferroptose :

- Le marqueur des macrophages M1, l'IL-6, encourage la peroxydation lipidique et perturbe l'équilibre du fer dans les cellules épithéliales bronchiques, ce qui entraîne la ferroptose(Han et *al.* 2021).
- L'accumulation de lipides dans les cellules est favorisée par le TNF- α (Jung et *al.* 2020).

I.4. Les érythrocytes :

Les érythrocytes sont les cellules sans noyau les plus nombreuses et les plus simples présentes dans le sang. Bien qu'ils soient simples[33], cette cellule ont une demi-vie cellulaire d'environ 120 jours(Morera et MacKenzie 2011) ,ils jouent un rôle crucial dans la survie de chaque cellule du corps, le transport des gaz et des nutriments à travers tout le corps humain(Barbalato et Pillarisetty 2024).

I .4.1 érythropoïèse :

l'érythropoïèse commence par les cellules souches hématopoïétiques (CSH),se différencier au sien de la ligne érythroïdes dans la moelle osseuse , générant des progéniteurs multipotents qui se transforment en précurseurs impliqués dans les érythroïdes pour stimuler la maturation des globules rouges(Zivot et *al.* 2018). La maturation des précurseurs impliqués

dans les érythroïdes est connue sous le nom d'érythropoïèse terminale. Elle se déroule dans le corps humain au sein d'îlots érythroblastiques, composés d'un macrophage central entouré d'érythroblastes, et se termine dans la circulation sanguine où les réticulocytes sont maturés en 1 à 2 jours. Pendant cette phase, les proérythroblastes (Pro-E) sont modifiés morphologiquement, avec une diminution de la taille des cellules et une condensation de la chromatine, produisent des protéines spécifiques, comme l'hémoglobine, et ont une moins grande capacité proliférative pour donner naissance successivement à des protéines basophiles (Baso-E), polychromatophiles (Poly-E) et érythroblastes orthochromatophiles (Ortho-E). Bien que plusieurs facteurs de croissance soient connus pour contrôler l'érythropoïèse (Moras, Lefevre, et Ostuni 2017).

Dans la dernière étape du développement érythroïde, les réticulocytes sont transformés en érythrocytes (Zivot et al. 2018).

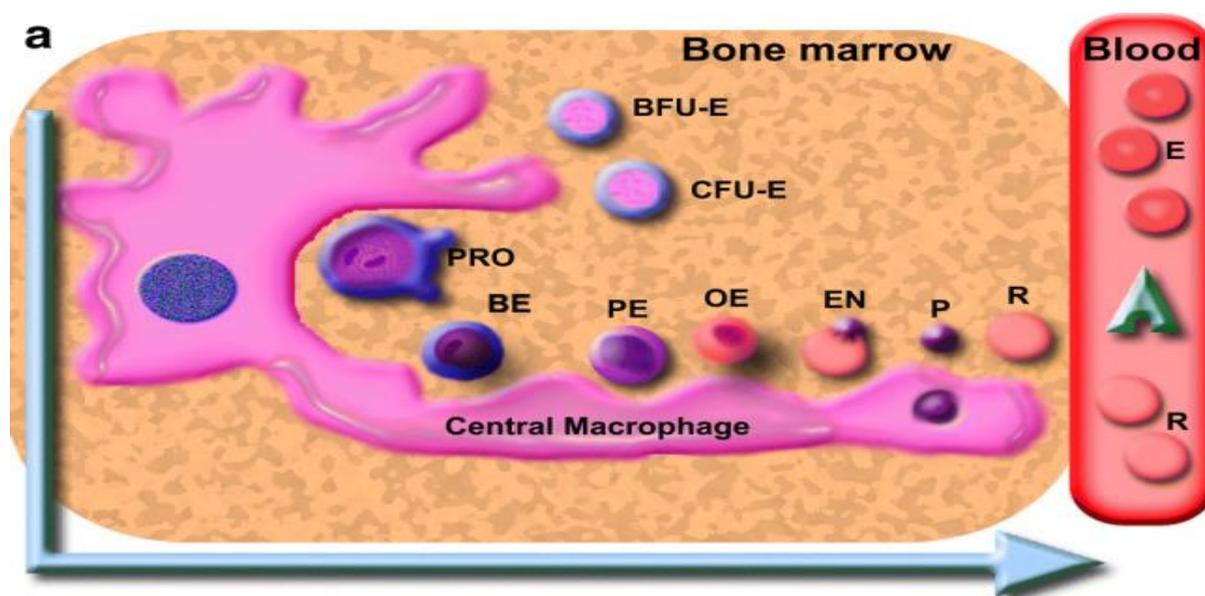


Figure 1.6 : Développement des érythropoïèse (Nigra, Casale, et Santander 2020)

I.4.2. Caractéristiques des érythrocytes

Les érythrocytes ont un diamètre moyen de 8 μm et un volume moyen de 90 μm^3 (Peter Klinken 2002a). Ils constituent plus de 80 % des cellules du corps humain (Romano et al. 2022). Ces cellules sont dépourvues de noyau, de mitochondries et d'autres organites (D'Alessandro et Xia 2020). Leur membrane est unique et est responsable de la survie des globules rouges, de leur rigidité et de inflexibilité à mesure qu'ils vieillissent, avant d'être retirés de la circulation par les macrophages (Peter Klinken 2002b). Cependant, globules rouges ne se limitent pas à cette fonction, ils transportent également les gaz vers et depuis les tissus. Ils jouent un rôle crucial dans la régulation du tonus vasculaire local, des systèmes antioxydants

vasculaires, de la régulation immunitaire et de l'auto-identification, ainsi que dans la réponse physiologique à l'hypoxie locale et globale (Said, Rogers, et Doctor 2015).

I.4.3. Rôles physiologiques des érythrocytes

Le transport de l'oxygène (O_2) des capillaires pulmonaires vers les capillaires tissulaires est la fonction spécialisée des globules rouges, qui échangent l' O_2 contre du dioxyde de carbone (CO_2). En état de repos, une personne consomme en moyenne 250 ml d' O_2 et émet 200 ml de CO_2 par minute (Peter Klinken 2002c).

L'hémoglobine (Hb) a une moyenne de 27 à 31 picogrammes chez dans un humain et est constituée de deux chaînes polypeptidiques α et de deux chaînes polypeptidiques β , chacune transportant un groupe prothétique hème. Ce groupe prothétique est constitué d'un cycle porphyrine contenant un atome ferreux capable de se lier de manière réversible à une molécule d'oxygène (Alam, Devalaraja, et Haldar 2017).

I.4.4 Rôles immunitaires des érythrocytes :

Les érythrocytes humains sont traditionnellement considérés comme de simples transporteurs d'oxygène, mais de plus en plus de données suggèrent qu'ils ont aussi un rôle essentiel dans le système immunitaire inné (Ukidve et *al.* 2020b).

La glycophorine-A (GYPA) est la glycoprotéine la plus présente à la surface des cellules érythrocytaires des mammifères est que la GYPA joue un rôle dans la détection des agents pathogènes qui pourraient agir comme un récepteur leurre. On a suggéré que ces agents pathogènes liés aux érythrocytes seraient éliminés par les macrophages de la rate [35], les érythrocytes peuvent aussi influencer la prolifération et la survie des lymphocytes T en augmentant la production de cytokines et en inhibant les récepteurs de l'interleukine 2 (IL2R), ce qui peut influencer les ratios $CD4^+/8^+$ (Minasyan 2014)

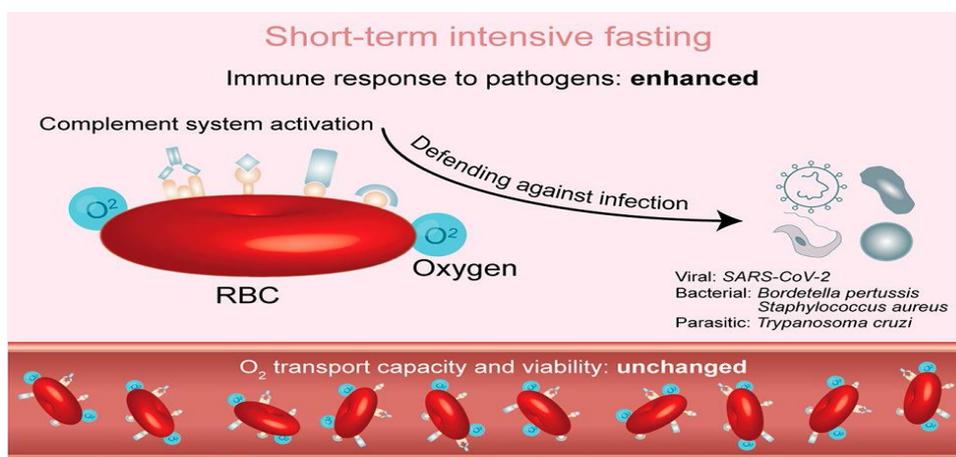


Figure1.7 : rôle des érythrocytes(Fang et *al.* 2023)

I.5.Problématique

L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* c'est la cause des maladies chez l'homme, plante et même les animaux et provoque des infections nosocomiales. Cette bactérie est capable de provoquer des infections aiguës et chroniques, son profil pathogène provient de l'arsenal vaste et variable de facteurs de virulence et de déterminants de résistance aux antibiotiques et d'échapper à la réponse immunitaire innée, y compris, les macrophages, ces derniers sont des cellules phagocytaires mononuclées dérivés de monocyte circulaire, ils jouent un rôle dans les réponses immunitaires innées et adaptatives, aussi, ils régulent les réponses inflammatoires et l'homéostasie des tissus, les macrophages se polarise en M1 et M2. L'IL-6, un marqueur des macrophages M1, encourage la peroxydation lipidique et perturbe l'équilibre du fer dans les cellules épithéliales bronchiques, ce qui entraîne son ferroptose. Cette dernière est un type de mort cellulaire dépendant de fer, Cependant, les globules rouges sont la principale source de fer des macrophages, via la phagocytose des globules rouges sénescents

Les érythrocytes sont des cellules anucléées, transporteur d'oxygène et ont un rôle dans la régulation de complément, le métabolisme, la régulation vasculaire, mais de plus en plus des études récentes suggèrent leur implication essentielle dans la régulation du système immunitaire inné.

But

Montré l'effet bidirectionnel des globules rouges et des macrophages sur le ferroptose au cours d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*

Objectifs

- Evaluer le taux des ions ferriques Fe^{3+} dans la coculture des RBCs avec des macrophages infectés séparément par *Pseudomonas aeruginosa* et la monoculture de RBCs et des macrophages infectés par *Pseudomonas aeruginosa* séparément.
- Evaluer le taux de MDA dans la coculture des RBCs avec des macrophages infectés séparément par *Pseudomonas aeruginosa* et la monoculture de RBCs et des macrophages infectés par *Pseudomonas aeruginosa* séparément.

II. Matériel et Méthodes

CONFIDENTIEL

CONFIDENTIEL

CONFIDENTIEL

CONFIDENTIEL

CONFIDENTIEL

CONFIDENTIEL

III. Discussion :

Les globules rouges jouent un rôle crucial dans la survie de chaque cellule du corps, le transport des gaz et des nutriments à travers tout le corps humain (Barbalato et Pillarisetty 2024). Les érythrocytes humains sont traditionnellement considérés comme de simples transporteurs d'oxygène, mais de plus en plus de données suggèrent qu'ils ont aussi un rôle essentiel dans le système immunitaire inné (Ukidve et al. 2020), tel que, d'activer l'expression de protéines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 et le TNF- α , de stimuler la production de ROS intracellulaires, d'augmenter la transcription des gènes pro-inflammatoires et de provoquer la libération de TNF- α et d'interleukine-1 par les macrophages. De plus, il a été montré que l'hème active directement le TLR4, (Anderson, Brodsky, et Mangalmurti 2018).

Les macrophages sont des cellules clés de l'immunité, elles peuvent reconnaître et présenter les agents pathogènes, cette reconnaissance se fait par leurs récepteurs PRR (Malyshev et Malyshev 2015). En cas d'infection bactérienne, ces cellules peuvent adopter divers phénotypes. En plus des types classiques pro-inflammatoires M1 et des types alternatifs anti-inflammatoires/pro-fibrotiques M2 (Zhou et al. 2024).

La ferroptose est un processus conduisant à la mort cellulaire. L'événement final est l'accumulation mortelle de lipides peroxydés. Le fer est au centre des réactions conduisant à la formation de lipides peroxydés (Birsén et al. 2021), le fer se trouve dans l'hémoglobine présente dans les érythrocytes en circulation, 25 %, ce qui pourrait justifier l'augmentation de fer chez les GR par rapport aux macrophages dans notre étude, ce qui concorde avec les données rapportées sur le taux de fer chez les érythrocytes (Abbaspour, Hurrell, et Kelishadi 2014). Cependant, nos résultats rapportent que l'infection par *P. aeruginosa* a diminué le taux de fer dans le groupe des globules rouges infectés et dans le système de co-culture des macrophages et des globules rouges en comparant à celle de contrôle, ce qui pourrait s'expliquer par son utilisation lors des réponses immunitaires contre l'infection. De plus, les macrophages chassent le fer dérivé de l'hémoglobine dans la circulation, fournissant, ainsi, la majeure partie du fer pour répondre aux besoins des cellules érythropoïétiques, qui acquièrent presque exclusivement du fer lié à la transferrine et l'utilisent pour la synthèse de l'hémoglobine et la prolifération cellulaire (Recalcati et Cairo 2021), en outre, les macrophages pourraient digérer les globules rouges et augmenter leur niveau de fer (Yang et al. 2022). Cependant, le fer pourrait être utilisé par la bactérie car il est crucial pour de nombreux processus bactériens tels que la croissance et la virulence de *P. aeruginosa* (Cornelis et Dingemans 2013).

D'autre part, le malondialdéhyde (MDA) est un produit de la peroxydation lipidique, un processus dans lequel les radicaux libres attaquent les lipides des membranes cellulaires. Le MDA est un composé toxique qui peut endommager les cellules et contribuer à

l'inflammation(Ayala, Muñoz, et Argüelles 2014). Nos résultats montrent que le taux de MDA a été augmenté au cours de l'infection. En outre, la co-culture a entraîné une baisse des niveaux de MDA. Des études ont démontré que l'infection augmente la production de MDA par les macrophages, Lorsqu'un macrophage est infecté par un agent pathogène, il produit du MDA en réponse au stress oxydatif causé par l'infection. Le MDA peut alors pourrait tuer l'agent pathogène ou endommager le macrophage lui-même(Jindal et al. 2012).

Conclusion

IV. Conclusions et perspectives

La co-culture de GR et de macrophages pourrait être une stratégie thérapeutique potentielle pour réduire les niveaux de MDA et protéger les GRs des dommages lors d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa*.

Le rôle des globules rouges dans la régulation des réponses inflammatoires des macrophages ainsi son ferroptose lors de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* a été exploité dans notre étude. Les GRs pourraient avoir un effet immunomodulateur en augmentant les capacités de défense et le taux de fer afin de maîtriser la progression de l'infection à *P. aeruginosa*. Toutefois, l'étude de l'influence de GR sur les infections invasives à *P. aeruginosa*, la production des radicaux libres et le rapport du fer et la survie cellulaire nécessite des analyses approfondis par immunomarquage et coloration de la bactérie cible. De plus, il est essentiel de poursuivre notre étude sur l'interaction entre les GRs et les macrophages en utilisant l'immunofluorescence et marquage des récepteurs membranaire et intracellulaire pour mieux comprendre la signalisation responsable de cette coopération cellulaire en prenant en considération les interactions tripartites entre *Pseudomonas aeruginosa*, les macrophages et les globules rouges, dans le but de suggérer des approches thérapeutiques.

Référence

Référence:

- Abbaspour, Nazanin, Richard Hurrell, et Roya Kelishadi. 2014. « Review on Iron and Its Importance for Human Health ». *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences* 19 (2): 164-74.
- 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>.
- Amirmozafari, Nour, Jalil Fallah Mehrabadi, et Alireza Habibi. 2016. « Association of the Exotoxin A and Exoenzyme S with Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas Aeruginosa* Strains ». *Archives of Iranian Medicine* 19 (5): 353-58.
- Anderson, H. Luke, Igor E. Brodsky, et Nilam S. Mangalmurti. 2018. « The Evolving Erythrocyte: Red Blood Cells as Modulators of Innate Immunity ». *The Journal of Immunology* 201 (5): 1343-51. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800565>.
- Atri, Chiraz, Fatma Guerfali, et Dhafer Laouini. 2018a. « Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases ». *International Journal of Molecular Sciences* 19 (6): 1801. <https://doi.org/10.3390/ijms19061801>.
- Atri, Chiraz, Fatma Z. Guerfali, et Dhafer Laouini. 2018b. « Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases ». *International Journal of Molecular Sciences* 19 (6): 1801. <https://doi.org/10.3390/ijms19061801>.
- . 2018c. « Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases ». *International Journal of Molecular Sciences* 19 (6): 1801. <https://doi.org/10.3390/ijms19061801>.
- Auffray, Cedric, Michael H. Sieweke, et Frederic Geissmann. 2009. « Blood Monocytes: Development, Heterogeneity, and Relationship with Dendritic Cells ». *Annual Review of Immunology* 27 (1): 669-92. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132557>.
- Ayala, Antonio, Mario F. Muñoz, et Sandro Argüelles. 2014a. « Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014:1-31. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>.
- . 2014b. « Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014:1-31. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>.
- Barbalato, Laura, et Leela Sharath Pillarisetty. 2024. « Histology, Red Blood Cell ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539702/>.

Références

- Birsen, Rudy, Eric Grignano, Nicolas Chapuis, et Didier Bouscary. 2021. « Ferroptose et cancer: Implications physiopathologiques et thérapeutiques ». *médecine/sciences* 37 (8-9): 726-34. <https://doi.org/10.1051/medsci/2021108>.
- Bosman, Giel J. C. G. M. 2018. « Disturbed Red Blood Cell Structure and Function: An Exploration of the Role of Red Blood Cells in Neurodegeneration ». *Frontiers in Medicine* 5 (juillet):198. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00198>.
- Bouteiller, Mathilde, Charly Dupont, Yvann Bourigault, Xavier Latour, Corinne Barbey, Yoan Konto-Ghiorgi, et Annabelle Merieau. 2021. « Pseudomonas Flagella: Generalities and Specificities ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (7): 3337. <https://doi.org/10.3390/ijms22073337>.
- Bucior, Iwona, Julia F. Pielage, et Joanne N. Engel. 2012. « Pseudomonas Aeruginosa Pili and Flagella Mediate Distinct Binding and Signaling Events at the Apical and Basolateral Surface of Airway Epithelium ». Édité par Jenifer Coburn. *PLoS Pathogens* 8 (4): e1002616. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002616>.
- Cangui-Panchi, Sandra Pamela, Anahí Lizbeth Ñacato-Toapanta, Leonardo Joshué Enríquez-Martínez, Gabriela Alexandra Salinas-Delgado, Jorge Reyes, Daniel Garzon-Chavez, et António Machado. 2023. « Battle Royale: Immune Response on Biofilms – Host-Pathogen Interactions ». *Current Research in Immunology* 4:100057. <https://doi.org/10.1016/j.crimmu.2023.100057>.
- 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>.
- Chen, Zheyi, Hongbing Lin, Xiaoyu Wang, Guiqi Li, Na Liu, Manli Zhang, et Yuqin Shen. 2024. « The Application of Approaches in Detecting Ferroptosis ». *Heliyon* 10 (1): e23507. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23507>.
- Chevalier, Sylvie, Emeline Bouffartigues, Josselin Bodilis, Olivier Maillot, Olivier Lesouhaitier, Marc G. J. Feuilloley, Nicole Orange, Alain Dufour, et Pierre Cornelis. 2017. « Structure, Function and Regulation of Pseudomonas Aeruginosa Porins ». *FEMS Microbiology Reviews* 41 (5): 698-722. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux020>.
- Cornelis, Pierre, et Jozef Dingemans. 2013. « Pseudomonas aeruginosa adapts its iron uptake strategies in function of the type of infections ». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 3. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00075>.
- Costa, Tiago R. D., Laith Harb, Pratick Khara, Lanying Zeng, Bo Hu, et Peter J. Christie. 2021. « Type IV Secretion Systems: Advances in Structure, Function, and Activation ». *Molecular Microbiology* 115 (3): 436-52. <https://doi.org/10.1111/mmi.14670>.

Références

- D'Alessandro, Angelo, et Yang Xia. 2020. « Erythrocyte Adaptive Metabolic Reprogramming under Physiological and Pathological Hypoxia ». *Current Opinion in Hematology* 27 (3): 155-62. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000574>.
- Diggle, Stephen P., et Marvin Whiteley. 2020a. « Microbe Profile: Pseudomonas Aeruginosa: Opportunistic Pathogen and Lab Rat: This Article Is Part of the Microbe Profiles Collection. » *Microbiology* 166 (1): 30-33. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000860>.
- . 2020b. « Microbe Profile: Pseudomonas Aeruginosa: Opportunistic Pathogen and Lab Rat: This Article Is Part of the Microbe Profiles Collection. » *Microbiology* 166 (1): 30-33. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000860>.
- Elfadadny, Ahmed, Rokaia F. Ragab, Maha AlHarbi, Farhad Badshah, Eliana Ibáñez-Arancibia, Ahmed Farag, Amin Omar Hendawy, et al. 2024. « Antimicrobial resistance of Pseudomonas aeruginosa: navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies ». *Frontiers in Microbiology* 15 (avril):1374466. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1374466>.
- Fang, Yixuan, Jiawei Qian, Li Xu, Wen Wei, Wenwen Bu, Suping Zhang, Yaqi Lv, et al. 2023a. « Short-Term Intensive Fasting Enhances the Immune Function of Red Blood Cells in Humans ». *Immunity & Ageing* 20 (1): 44. <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00359-3>.
- . 2023b. « Short-Term Intensive Fasting Enhances the Immune Function of Red Blood Cells in Humans ». *Immunity & Ageing* 20 (1): 44. <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00359-3>.
- Gheorghita, Andreea A, Daniel J Wozniak, Matthew R Parsek, et P Lynne Howell. 2023. « Pseudomonas Aeruginosa Biofilm Exopolysaccharides: Assembly, Function, and Degradation ». *FEMS Microbiology Reviews* 47 (6): fuad060. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuad060>.
- Han, Fei, Shijie Li, Yankun Yang, et Zhonghu Bai. 2021. « Interleukin-6 Promotes Ferroptosis in Bronchial Epithelial Cells by Inducing Reactive Oxygen Species-Dependent Lipid Peroxidation and Disrupting Iron Homeostasis ». *Bioengineered* 12 (1): 5279-88. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1964158>.
- Jensen, Peter Østrup, Michael Givskov, Thomas Bjarnsholt, et Claus Moser. 2010. « The Immune System vs. Pseudomonas Aeruginosa Biofilms ». *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 59 (3): 292-305. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00706.x>.
- Jindal, Gaurav, Rupinder Tewari, Ankur Gautam, Satish K Pandey, et Praveen Rishi. 2012. « Immunological Characterization of Recombinant Salmonella Enterica Serovar Typhi FliC Protein Expressed in Escherichia Coli ». *AMB Express* 2 (1): 55. <https://doi.org/10.1186/2191-0855-2-55>.

Références

- Jung, Hye Seung, Masami Shimizu-Albergine, Xia Shen, Farah Kramer, Dan Shao, Anuradha Vivekanandan-Giri, Subramaniam Pennathur, Rong Tian, Jenny E. Kanter, et Karin E. Bornfeldt. 2020. « TNF- α Induces Acyl-CoA Synthetase 3 to Promote Lipid Droplet Formation in Human Endothelial Cells ». *Journal of Lipid Research* 61 (1): 33-44. <https://doi.org/10.1194/jlr.RA119000256>.
- Jurado-Martín, Irene, Maite Sainz-Mejías, et Siobhán McClean. 2021. « Pseudomonas Aeruginosa: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (6): 3128. <https://doi.org/10.3390/ijms22063128>.
- Kurotaki, Daisuke, Haruka Sasaki, et Tomohiko Tamura. 2017. « Transcriptional Control of Monocyte and Macrophage Development ». *International Immunology* 29 (3): 97-107. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx016>.
- Ma, Jiedong, Hongqi Zhang, Yufei Chen, Xiaojin Liu, Jiamin Tian, et Wei Shen. 2022. « The Role of Macrophage Iron Overload and Ferroptosis in Atherosclerosis ». *Biomolecules* 12 (11): 1702. <https://doi.org/10.3390/biom12111702>.
- Malyshev, Igor, et Yuri Malyshev. 2015. « Current Concept and Update of the Macrophage Plasticity Concept: Intracellular Mechanisms of Reprogramming and M3 Macrophage “Switch” Phenotype ». *BioMed Research International* 2015:1-22. <https://doi.org/10.1155/2015/341308>.
- Mielko, Karolina Anna, Sławomir Jan Jabłoński, Justyna Milczewska, Dorota Sands, Marcin Łukaszewicz, et Piotr Młynarz. 2019. « Metabolomic Studies of Pseudomonas Aeruginosa ». *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 35 (11): 178. <https://doi.org/10.1007/s11274-019-2739-1>.
- Minasyan, Hayk. 2014. « Erythrocyte and Blood Antibacterial Defense ». *European Journal of Microbiology and Immunology* 4 (2): 138-43. <https://doi.org/10.1556/EuJMI.4.2014.2.7>.
- Moras, Martina, Sophie D. Lefevre, et Mariano A. Ostuni. 2017. « From Erythroblasts to Mature Red Blood Cells: Organelle Clearance in Mammals ». *Frontiers in Physiology* 8 (décembre):1076. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01076>.
- Morera, Davinia, et Simon A MacKenzie. 2011. « Is There a Direct Role for Erythrocytes in the Immune Response? ». *Veterinary Research* 42 (1): 89. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-89>.
- Murray, Peter J. 2017. « Macrophage Polarization ». *Annual Review of Physiology* 79 (1): 541-66. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034339>.
- Nigra, Ayelén D., Cesar H. Casale, et Verónica S. Santander. 2020. « Human Erythrocytes: Cytoskeleton and Its Origin ». *Cellular and Molecular Life Sciences* 77 (9): 1681-94. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03346-4>.

Références

- Pang, Zheng, Renee Raudonis, Bernard R. Glick, Tong-Jun Lin, et Zhenyu Cheng. 2019. « Antibiotic Resistance in *Pseudomonas Aeruginosa*: Mechanisms and Alternative Therapeutic Strategies ». *Biotechnology Advances* 37 (1): 177-92. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>.
- Peter Klinken, S. 2002a. « Red Blood Cells ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 34 (12): 1513-18. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(02\)00087-0](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(02)00087-0).
- . 2002b. « Red Blood Cells ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 34 (12): 1513-18. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(02\)00087-0](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(02)00087-0).
- . 2002c. « Red Blood Cells ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 34 (12): 1513-18. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(02\)00087-0](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(02)00087-0).
- Pina-Sánchez, Manuel, Marta Rua, et José Luis Del Pozo. 2023. « Present and future of resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: implications for treatment ». *Revista Española de Quimioterapia* 36 (Suppl1): 54-58. <https://doi.org/10.37201/req/s01.13.2023>.
- Qin, Shugang, Wen Xiao, Chuanmin Zhou, Qinqin Pu, Xin Deng, Lefu Lan, Haihua Liang, Xiangrong Song, et Min Wu. 2022a. « *Pseudomonas Aeruginosa*: Pathogenesis, Virulence Factors, Antibiotic Resistance, Interaction with Host, Technology Advances and Emerging Therapeutics ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7 (1): 199. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01056-1>.
- . 2022b. « *Pseudomonas Aeruginosa*: Pathogenesis, Virulence Factors, Antibiotic Resistance, Interaction with Host, Technology Advances and Emerging Therapeutics ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7 (1): 199. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01056-1>.
- Recalcati, Stefania, et Gaetano Cairo. 2021. « Macrophages and Iron: A Special Relationship ». *Biomedicines* 9 (11): 1585. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111585>.
- Romano, Laurel, Katie G. Seu, Julien Papoin, David E. Muench, Diamantis Konstantinidis, André Olsson, Katrina Schlum, et al. 2022. « Erythroblastic Islands Foster Granulopoiesis in Parallel to Terminal Erythropoiesis ». *Blood* 140 (14): 1621-34. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015724>.
- Said, Ahmed, Stephen Rogers, et Allan Doctor. 2015. « Red Cell Physiology and Signaling Relevant to the Critical Care Setting ». *Current Opinion in Pediatrics* 27 (3): 267-76. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000225>.
- Scala, Romina, Adele Di Matteo, Antonio Coluccia, Alessandra Lo Sciuto, Luca Federici, Carlo Travaglini-Allocatelli, Paolo Visca, Romano Silvestri, et Francesco Imperi. 2020. « Mutational Analysis of the Essential Lipopolysaccharide-Transport Protein LptH of

Références

- Pseudomonas Aeruginosa to Uncover Critical Oligomerization Sites ». *Scientific Reports* 10 (1): 11276. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68054-7>.
- Sousa, Jorge Rodrigues De, Pedro Fernando Da Costa Vasconcelos, et Juarez Antonio Simões Quaresma. 2019. « Functional Aspects, Phenotypic Heterogeneity, and Tissue Immune Response of Macrophages in Infectious Diseases ». *Infection and Drug Resistance* Volume 12 (août):2589-2611. <https://doi.org/10.2147/IDR.S208576>.
- Stratton, Charles W. 1983. « *Pseudomonas Aeruginosa* ». *Infection Control* 4 (1): 36-40. <https://doi.org/10.1017/S0195941700057647>.
- Tang, Daolin, Xin Chen, Rui Kang, et Guido Kroemer. 2021. « Ferroptosis: Molecular Mechanisms and Health Implications ». *Cell Research* 31 (2): 107-25. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1>.
- Terry, Rachael L., et Stephen D. Miller. 2014. « Molecular Control of Monocyte Development ». *Cellular Immunology* 291 (1-2): 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2014.02.008>.
- Trzebanski, Sébastien, et Steffen Jung. 2020. « Plasticity of Monocyte Development and Monocyte Fates ». *Immunology Letters* 227 (novembre):66-78. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.07.007>.
- Ukidve, Anvay, Zongmin Zhao, Alexandra Fehnel, Vinu Krishnan, Daniel C. Pan, Yongsheng Gao, Abhirup Mandal, Vladimir Muzykantov, et Samir Mitragotri. 2020a. « Erythrocyte-Driven Immunization via Biomimicry of Their Natural Antigen-Presenting Function ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117 (30): 17727-36. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002880117>.
- . 2020b. « Erythrocyte-Driven Immunization via Biomimicry of Their Natural Antigen-Presenting Function ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117 (30): 17727-36. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002880117>.
- Vogel, Daphne Y.S., Judith E. Glim, Andrea W.D. Stavenuiter, Marjolein Breur, Priscilla Heijnen, Sandra Amor, Christine D. Dijkstra, et Robert H.J. Beelen. 2014. « Human Macrophage Polarization in Vitro: Maturation and Activation Methods Compared ». *Immunobiology* 219 (9): 695-703. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.05.002>.
- Wei, Qing, et Luyan Ma. 2013. « Biofilm Matrix and Its Regulation in *Pseudomonas Aeruginosa* ». *International Journal of Molecular Sciences* 14 (10): 20983-5. <https://doi.org/10.3390/ijms141020983>.
- Wood, Stephen J., Josef W. Goldufsky, Michelle Y. Seu, Amir H. Dorafshar, et Sasha H. Shafikhani. 2023. « *Pseudomonas Aeruginosa* Cytotoxins: Mechanisms of Cytotoxicity and Impact on Inflammatory Responses ». *Cells* 12 (1): 195. <https://doi.org/10.3390/cells12010195>.

Références

- Wood, Stephen J., Timothy M. Kuzel, et Sasha H. Shafikhani. 2023. « *Pseudomonas Aeruginosa: Infections, Animal Modeling, and Therapeutics* ». *Cells* 12 (1): 199. <https://doi.org/10.3390/cells12010199>.
- Wu, Weihui, Yongxin Jin, Fang Bai, et Shouguang Jin. 2015. « *Pseudomonas Aeruginosa* ». In *Molecular Medical Microbiology*, 753-67. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397169-2.00041-X>.
- Yang, Yan, Yu Wang, Lin Guo, Wen Gao, Ting-Li Tang, et Miao Yan. 2022a. « Interaction between Macrophages and Ferroptosis ». *Cell Death & Disease* 13 (4): 355. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04775-z>.
- . 2022b. « Interaction between Macrophages and Ferroptosis ». *Cell Death & Disease* 13 (4): 355. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04775-z>.
- Yao, Yongli, Xiang-Hong Xu, et Liping Jin. 2019a. « Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy ». *Frontiers in Immunology* 10 (avril):792. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00792>.
- . 2019b. « Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy ». *Frontiers in Immunology* 10 (avril):792. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00792>.
- Youssef, Lyla A., Abdelhadi Rebbaa, Sergey Pampou, Stuart P. Weisberg, Brent R. Stockwell, Eldad A. Hod, et Steven L. Spitalnik. 2018. « Increased Erythrophagocytosis Induces Ferroptosis in Red Pulp Macrophages in a Mouse Model of Transfusion ». *Blood* 131 (23): 2581-93. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-822619>.
- Yu, Song, Yi Ye, Tana Wuren, et Hai Yi. 2024. « Alteration in the number, morphology, function, and metabolism of erythrocytes in high-altitude polycythemia ». *Frontiers in Physiology* 15 (février):1359357. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1359357>.
- Zhou, Bo-wen, Hua-man Liu, Fei Xu, et Xin-hua Jia. 2024a. « The Role of Macrophage Polarization and Cellular Crosstalk in the Pulmonary Fibrotic Microenvironment: A Review ». *Cell Communication and Signaling* 22 (1): 172. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01557-2>.
- . 2024b. « The Role of Macrophage Polarization and Cellular Crosstalk in the Pulmonary Fibrotic Microenvironment: A Review ». *Cell Communication and Signaling* 22 (1): 172. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01557-2>.
- 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>.