

# PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU SYSTÈME DE PHAGOCYTES MONONUCLÉÉS ET DENDRITIQUES

## THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

**Monsieur JNAH Mohamed**

*Née le 04 Aout 1994 à Taza*

*Pharmacien Interne au CHU Ibn Sina de Rabat*

Pour l'Obtention du Diplôme de

# Docteur en Pharmacie

**Mots Clés** : phagocyte, physiologie, plasticité, physiopathologie

**Membres du Jury** :

**Monsieur MASRAR Azlarab**  
Professeur d'Hématologie biologique  
**Madame BENKIRANE Souad**  
Professeur d'Hématologie biologique  
**Monsieur JEAIDI Anas**  
Professeur d'Hématologie biologique  
**Monsieur DAMI Abdellah**  
Professeur de Biochimie

**Président**  
**Rapporteur**  
**Juge**  
**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلِ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ  
وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَى  
عَالِمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ  
بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen**

Professeur Mohamed ADNAOUI

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général :**

Mr. Mohamed KARRA

*\*Enseignant militaire*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – **Clinique Royale**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

**Méd.Chef Maternité des Orangers**

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**

Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

*\*Enseignant militaire*

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BENRAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies  
Métaboliques **Doyen de la  
FMPA**  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale –  
**Directeur du CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Directeur HMI  
MohammedV**

*\*Enseignant militaire*

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine

Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie **Directeur**  
**Hôp.Ar-razi Salé**  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FMP**  
**Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie-**Directeur**  
**Hôp.Cheikh Zaid**  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies  
Métaboliques  
Pédiatrie

*\*Enseignant militaire*

## Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said

Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser

Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

## Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
**Directeur Hôp. Des Enfants  
Rabat**  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -**Directeur Hôp.  
Univ. International (Cheikh  
Khalifa)**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale **Directeur  
Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire et  
Périphérique **V-D chargé  
Affaires Académiques et  
Estudiantines**  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire  
Périphérique  
Pédiatrie

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*

Pr. BENZEKRI Laila

Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Pr. BERNOUSSI Zakiya

Pr. CHOHO Abdelkrim \*

Pr. CHKIRATE Bouchra

Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Pr. HAJJI Zakia

Pr. KRIOUILE Yamina

Pr. OUJILAL Abdelilah

Pr. RAISS Mohamed

Pr. SIAH Samir \*

Pr. THIMOU Amal

Pr. ZENTAR Aziz\*

### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan

Pr. AMRANI Mariam

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Pr. BENKIRANE Ahmed\*

Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed\*

Pr. CHAGAR Belkacem\*

Pr. CHERRADI Nadia

Pr. EL FENNI Jamal\*

Pr. EL HANCHI ZAKI

Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Pr. HACHI Hafid

Pr. JABOUIRIK Fatima

Pr. KHARMAZ Mohamed

Pr. MOUGHIL Said

Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*

Pr. TARIB Abdelilah\*

Pr. TIJAMI Fouad

Pr. ZARZUR Jamila

### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah

Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*

Pr. ALLALI Fadoua

Pr. AMAZOUZI Abdellah

Endocrinologie et Maladies  
Métaboliques

Dermatologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Chirurgie Pédiatrique

Gynécologie Obstétrique

Ophthalmologie

Pédiatrie

Oto-Rhino-Laryngologie

Chirurgie Générale

Anesthésie Réanimation

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Ophthalmologie

Anatomie Pathologique

Oto-Rhino-Laryngologie

Gastro-Entérologie

Stomatologie et Chirurgie

Maxillo-faciale

Neurologie

Traumatologie Orthopédie

Anatomie Pathologique

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophthalmologie

Pharmacie Clinique

Chirurgie Générale

Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et

Plastique

Chirurgie Générale

Rhumatologie

Ophthalmologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BAHIRI Rachid

Pr. BARKAT Amina

Pr. BENYASS Aatif\*

Pr. DOUDOUH Abderrahim\*

Pr. HAJJI Leila

Pr. HESSISSEN Leila

Pr. JIDAL Mohamed\*

Pr. LAAROUSSI Mohamed

Pr. LYAGOUBI Mohammed

Pr. SBIHI Souad

Pr. ZERAIDI Najia

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

Pr. BELMEKKI Abdelkader\*

Pr. BENCHEIKH Razika

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Rhumatologie **Directeur Hôp.**

**Al Ayachi Salé**

Pédiatrie

Cardiologie

Biophysique

Cardiologie (mise en

disponibilité)

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Cardio-vasculaire

Parasitologie

Histo-Embryologie

Cytogénétique

Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

Hématologie

O.R.L

Chirurgie - Pédiatrique

*\*Enseignant militaire*

Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
réparatrice  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel

*\*Enseignant militaire*

Chirurgie Cardio – Vasculaire  
**Directeur Hôpital Ibn Sina  
Marrakech**

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et

Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale

Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*

Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa

Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie **Directeur**  
**Hôp.des Spécialités**  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire  
Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie-Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et  
Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Pr. EL SAYEGH Hachem

Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation Pr.
ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <b>Vice- Doyen à la Pharmacie</b>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique

*\*Enseignant militaire*

Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

#### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie  
Maxillo-faciale

#### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

#### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-  
Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
  
Pr. JAHIDI Mohamed\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et  
Plastique  
O.R.L

*\*Enseignant militaire*

Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé  
publique et Hyg.

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

#### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé  
publique et Hyg.

Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid

Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé  
publique et Hyg.

Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Chirurgie Générale  
Immunologie

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé  
publique et Hyg.  
Radiologie

Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

*\*Enseignant militaire*

Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

### NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

### NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
plastique  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM\*  
Pr. BOUKHRIS JALAL\*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI AMAL\*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
Pr. HAMAMA JALAL\*  
  
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
Pr. JIRA MOHAMED\*  
Pr. JNIENE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM\*  
Pr. MAHFOUD TARIK\*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*  
Pr. MOUZARI YASSINE\*  
Pr. NAOUI HAFIDA\*

*\*Enseignant militaire*

Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-  
Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et

Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie  
Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*

Pr. SAOUAB RACHIDA\*

Pr. SBITTI YASSIR\*

Pr. ZADDOUG OMAR\*

Pr. ZIDOUH SAAD\*

Médecine préventive, santé  
publique et Hyg.

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

*\*Enseignant militaire*

## 2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

**KHALED Abdellah**  
**Chef du Service des Ressources Humaines**

*\*Enseignant militaire*



***Dédicace***



*À ma très chère mère JNAH Fatima*

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mères, Tu es pour moi la source de la douceur et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager, de me soutenir et de faire des prières pour moi.*

*ton amour, ta tendresse, ta générosité et ton accompagnement permanent ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Aucune dédicace à toi, ma très chère mère, ne pourrait refléter ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de faire pour moi depuis ma naissance. Je te dédie ce modeste ouvrage, qui grâce à toi a pu voir le jour et j'espère que tu y trouveras le témoignage de ma gratitude et de mon grand amour. Que Dieu, le tout puissant, te remplisse de bonheur, de santé et t'accorde une longue vie.*





*A mon très cher père JNAH Moustapha*

*Aucun mot ne peut traduire mon profond amour et mon grand respect que j'ai pour à toi. Je suis fier d'être votre fils, et d'avoir accompli ce que vous avez attendu de moi. Vous n'avez jamais arrêté de dépenser tous vos moyens jour et nuit pour répondre à nos exigences, nous éduquer, nous encourager et nous conseiller à découvrir le parcours de la réussite, Votre patience ainsi que votre confiance ont été une grande aide dans ma réussite*

*Cher père, veuillez trouver dans ce modeste travail, le fruit de vos efforts et de vos sacrifices ainsi que le témoignage de ma gratitude et de ma profonde affection. Que Dieu vous protège et vous procure une très longue vie et vous accorde force et santé.*



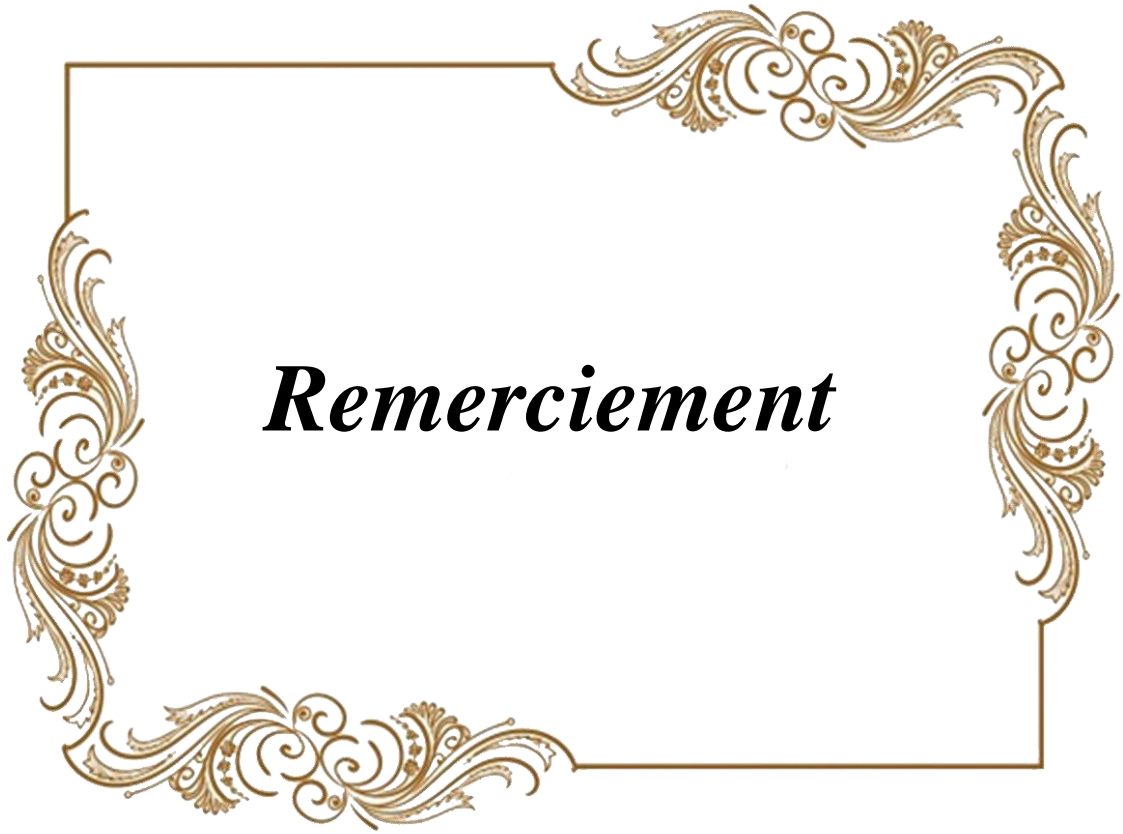


*A mes frères, sœurs, grand père, grand-mère, oncles*

*Veillez tous trouver dans ce modeste travail, le témoignage de ma reconnaissance, mon amour et mon sincère respect, en réponse de votre générosité, votre soutien et la tendresse dont vous m'avez entouré. Que Dieu vous protège et vous garde en pleine forme, et vous procure une longue vie pleine de bonheur et succès.*

*A tous mes amis Moustapha, Alae, Youssef, Labrouzi, Hamza, Yassine, Hamza, Abderahim, Mohamed, brahim, Karim, Abdessamad, Abdellah, et tous ceux qui m'entourent avec leur soutien et leur attention, je vous adresse via ce travail mes sentiments d'amour et de solidarité ; Que Dieu vous bénisse et vous donne une vie remplie de bonheur, et de réussite.*





***Remerciement***



*A notre Maître et Président de thèse*

***Pr. MASRAR Azlarab***

*Professeur d'Hématologie biologique*

*Nous vous remercions pour le grand honneur i que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse. Votre dynamisme, votre compétence ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours soulevé notre admiration. Qu'il soit permis, cher maître, de vous témoigner notre sincère gratitude, notre grand respect.*





*A notre Maître et Rapporteur de thèse*

***Pr. BENKIRANE Souad***

*Professeur d'Hématologie biologique*

*C'est un grand honneur pour moi de vous avoir comme rapporteur de thèse, vous m'avez encadré de la meilleure façon. Je vous remercie de m'avoir consacré votre temps précieux, pour que ce projet puisse voir le jour dans les meilleures conditions.*

*Je vous adresse par ces mots ma gratitude et mon immense respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce modeste travail et de m'avoir supervisé tout au long de cette thèse en me donnant vos précieux conseils qui ont rendu mon travail plus qualitatif. Je vous prie de trouver ici, le témoignage de mon grand respect, mes considérations les plus nobles et de ma reconnaissance éternelle pour tout. Je supplie le dieu de vous accorder le bonheur, la bonne santé, et la prospérité.*





*A notre Maître et Juge de thèse*

***Pr. JEALDI Anas***

*Professeur d'Hématologie biologique*

*C'est pour nous un grand plaisir de vous voir faire partie du jury de notre thèse.  
Nous avons toujours été impressionné par vos qualités humaines et professionnelles.  
Veuillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle gratitude.*





*A notre Maître et Juge de thèse*

***Pr. DAMI Abdellah***

*Professeur de Biochimie*

*Permettez-nous de vous remercier pour avoir si aimablement accepté de faire partie de nos juges. En dehors de vos compétences claires et précises, dont nous avons profité, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent tout respect et admiration. Veuillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.*





***Liste des Abréviations***

## Liste des Abréviations

<b>ADCC :</b>	Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
<b>ADCP :</b>	Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps
<b>APC :</b>	Cellule présentatrice d'antigène
<b>CCL2 :</b>	C-C chemokine ligand 2
<b>CCR2 :</b>	C-C chemokine récepteur 2
<b>CD :</b>	Cellule dendritique
<b>cDC :</b>	CD conventionnelle
<b>CDP :</b>	Précurseur des CD
<b>CMH :</b>	Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CMP :</b>	Progeniteurmyeloïde commune
<b>CX3CL1 :</b>	C-X3-C chemokine ligand 1
<b>CX3CR1 :</b>	C-X3-C chemokinereceptor 1
<b>DAMP :</b>	Motif moléculaire associé aux dégâts cellulaires
<b>ECM :</b>	Matrice extracellulaire
<b>GEO :</b>	Gène expression omnibus
<b>GMP :</b>	Progéniteur myéloïde granulocytaire
<b>HSC :</b>	Cellule souche hématopoïtique
<b>IGF :</b>	Insuline like growth factor
<b>IFN :</b>	Interféron
<b>IL :</b>	Interleukine
<b>ICAM :</b>	Molécules d'adhésion cellulaire intercellulaire
<b>LFA-1 :</b>	Antigène associé aux fonctions lymphocytaires 1
<b>LLC :</b>	Leucémie lymphoïde chronique
<b>LPS :</b>	Lipopolysaccharide
<b>MAMP :</b>	Motif moléculaire associé aux microbes
<b>MDP :</b>	Progéniteur des macrophages et CD
<b>MERTK :</b>	Le récepteur kinase de Mer
<b>MP :</b>	Phagocyte mononucléé
<b>MTC :</b>	Cytotoxicité générée par les macrophages

<b>NK :</b>	Naturell killer
<b>PRR :</b>	Récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires
<b>PTX3 :</b>	Pentroxine 3
<b>pDC :</b>	CD plasmacytoïde
<b>PSGL1 :</b>	P selectinglycoprotéine ligand 1
<b>ROS :</b>	Dérivés réactives à l'oxygène
<b>SAM :</b>	Syndrome d'activation macrophagique
<b>TAM :</b>	Macrophage associé aux tumeurs
<b>TGF :</b>	Facteur de croissance transformant
<b>TLR :</b>	Récepteur de type Toll
<b>TME :</b>	Microenvironnement tumoral
<b>TNF :</b>	Facteur de nécrose tumorale
<b>Treg :</b>	Lymphocyte T régulateur
<b>VEGF :</b>	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire



***Listes des Illustrations***

## Liste des figures

Figure 1 : cytométrie en flux[28].	7
Figure 2 : origine et différenciation des différents sous population de macrophage et cellule dendritique[15].	9
Figure 3 : Les différents phénotypes des sous population monocytaires chez l'homme et la souris [76].	14
Figure 4 : Hétérogénéité des macrophages tissulaires [77].	14
Figure 5 : Réponses migratoires liées à la chimiotaxie[126].	20
Figure 6 : processus d'extravasation cellulaire [134].	22
Figure 7 : Les différents étapes de phagocytose [147].	23
Figure 8 : le phénomène de cytokine storm et le développement de SAM [169].	30
Figure 9 : Les signes clinico-biologiques de syndrome d'activation macrophagique [178].	33
Figure 10 : Aspect cytologique d'hémophagocytose dans le myélogramme [183].	36
Figure 11 : les différents marqueurs biologiques de cancer [198].	42
Figure 12 : quelques associations entre différent stimulus d'inflammation et cancer [198].	43
Figure 13 : Participation des cellules de l'immunité innée et adaptative à la phase d'élimination [207].	46
Figure 14 : concepts immunoediting [218].	48
Figure 15 : les différentes fonctions immunosuppressives des TAM[246].	53
Figure 16 : certaines fonctions macrophagiques favorisent l'invasion tumorale [255].	55
Figure 17 : impact des anticorps monoclonaux (mAc) sur l'action cytotoxique des macrophages sur les cellules cancéreuses.	59
Figure 18 : structure artérielle[261].	61
Figure 19 : strie lipidique [263].	62
Figure 20 : la plaque fibreuse [263].	63
Figure 21 : plaque compliquée[263].	64
Figure 22 : comparaison de la plaque stable et instable [263].	65
Figure 23 : La présence de LDL modifiées, marquées avec des particules d'or (flèches) dans les lysosomes des macrophages visualises dans une expérience in vitro [283].	76
Figure 24 : Cellules spumeuses d'origine macrophagique dans une lésion athérosclérotique de l'aorte humaine (a, b).(a)	77

## Liste des Tableaux

Tableau I :Le système réticulo-endothélial (SRE) d'Aschoff[8].	3
Tableau II :Système phagocytaire mononucléé[11]	4
Tableau III : les cytokines impliquées dans le SAM [17].	29
Tableau IV : les différents cytokines impliquées dans les manifestations clinico-biologiques dans le SAM[177].	32
Tableau V : les critères du diagnostic de syndrome d'activation macrophagique[183].	37
Tableau VI : Principaux syndromes de déficit immunitaire primitif et SAM [183].	38
Tableau VII : les différentes voies des macrophages ciblés par la thérapie anti-tumorale [231].	57
Tableau VIII : Phénotypes des macrophages détectés chez l'homme et la souris, ainsi que leur rôle dans l'athérosclérose[274].	69
Tableau IX : Liste des gènes de macrophages dont l'activité change lors de l'accumulation de cholestérol intracellulaire[283].	71

# Table des matières

<b>I-Introduction .....</b>	<b>1</b>
Rappel historique : .....	2
<b>II-Physiologie du système de phagocytes mononucléés et dendritiques.....</b>	<b>5</b>
1) Définition et caractérisation des phagocytes mononucléés et dendritiques :.....	5
1.1) Morphologie .....	5
1.2) Cytochimie .....	5
1.3) Taille et densité .....	5
1.4) Propriétés fonctionnelles .....	6
1.5) Antigènes spécifiques.....	6
1.6) Transcriptome.....	8
2) Développement des cellules monocytaires, macrophagiques, et dendritiques. ....	9
2.1) Différenciation .....	9
2.2) Régulation du développement des cellules phagocytaires .....	10
2.2.1) Rôle CSF1-R.....	10
2.2.2) Facteurs de transcription.....	11
3) Caractéristiques des phagocytes professionnels .....	12
3.1) Les monocytes : .....	12
3.1.1) Les monocytes humains : .....	12
3.1.2) Les monocytes murins .....	13
3.1.2.1) Les monocytes murins : CD115+ Ly6C+ (Gr1+) .....	13
3.1.2.2) Les monocytes murines : CD115+ Ly6C- (Gr1-).....	13
3.2) Les macrophages .....	14
3.3) Les cellules dendritiques .....	16
4) Fonctions des cellules monocytaires, macrophagiques et dendritiques.....	17
4.1) Adhésion : .....	17
4.1.1) Les différents types des récepteurs impliqués dans l'adhésion : .....	17
4.1.1.1) Les intégrines : .....	17
4.1.1.2) Les membres de la superfamille des immunoglobulines. ....	18
4.1.1.3) Sélectines .....	18
4.1.1.4) Mucines.....	18
4.1.1.5) Les cadhérines.....	19
4.2) Migration cellulaire .....	19
4.2.1) Principe de la migration des leucocytes .....	19
4.2.2) Mobilisation et recrutement des leucocytes dans les tissus .....	21
4.3) La phagocytose.....	22
4.3.1) Reconnaissance.....	22

4.3.2) Ingestion .....	22
4.3.3) Dégradation des particules phagocytées .....	22
4.3.3.1) Acidification du phagosome. ....	23
4.3.3.2) Production de composés oxygénés réactifs.....	23
4.4) Présentation de l'antigène et modulation de la réponse immunitaire adaptative.....	24
4.4.1) Traitement de l'antigène en vue de sa présentation aux lymphocytes T.....	24
4.4.1.1) Rôle des lymphocytes T CD4 et CD8.....	24
4.4.1.2) Rôle des cellules phagocytaires .....	24
4.4.2) Dialogue entre les cellules phagocytaires et lymphocytes T.....	24
4.4.2.1) Régulation de l'adhésion et des conditions physiques de l'interaction. ....	24
4.4.2.2) Expression de molécules de co-stimulation.....	25
4.5) Cytotoxicité des phagocytes mononucléés.....	25
4.5) Production de cytokines .....	25
4.5.1) Les cytokines pro-inflammatoires .....	25
4.5.2) Les cytokines anti-inflammatoires.....	26
<b>III) Le syndrome d'activation macrophagique. ....</b>	<b>27</b>
1) Physiopathologie :.....	27
2) Conséquences de l'activation macrophagique :.....	31
2.1) La fièvre : .....	31
2.2) La cytopénie :.....	31
2.3) La coagulopathie : .....	31
2.4) L'hypertriglycéridémie : .....	31
2.5) L'hyperferritinémie .....	31
2.6) L'atteinte hépatique :.....	32
2.7) L'organomégalie : .....	32
3) Diagnostic .....	34
3.1) Clinique .....	34
3.2) Biologie .....	34
3.3) Cytologie .....	35
3.4) Les critères du diagnostic.....	36
4) Etiologies .....	37
4.1) SAM primaire.....	38
4.2) SAM secondaire .....	38
5) Traitement.....	39
6) Evolution et pronostic .....	40
<b>IV) Les phagocytes mononucléés dans le cancer .....</b>	<b>41</b>
1) L'inflammation et le système immunitaire dans le cancer .....	41
2) Les concepts d'immunosurveillance et d'immunoediting .....	44
2.1) Phase d'élimination : .....	45

2.2) Phase d'équilibre .....	45
2.3) La phase d'échappement .....	46
3) Implication des cellules phagocytaires dans le cancer .....	49
3.1) Le rôle de monocyte .....	49
3.2) Rôle des macrophages dans la réponse anti-tumorale.....	50
3.3) Le rôle pro-tumoral des macrophages .....	51
4) Implication des macrophages dans l'invasion des cellules tumorales et les métastases.....	53
5) Implication des phagocytes mononucléés dans le traitement de cancer .....	55
5.1 Les différents traitements anti-cancéreux.....	55
5.2) Ciblage des éléments associés aux macrophages par des anticorps monoclonaux pour la destruction de tumeur. ....	57
<b>V) Implication des phagocytes mononucléés dans l'athérosclérose.....</b>	<b>60</b>
5.1) L'athérosclérose : généralités .....	60
5.1.1) Définition de l'athérosclérose .....	60
5.1.2) La genèse de l'athérosclérose .....	60
5.1.2.1) La structure vasculaire.....	60
5.1.2.2) Le mécanisme athéromateux .....	61
5.1.3) Conséquences de la plaque et ses complications .....	65
5.1.4) Facteurs de risque.....	66
5.2) Le rôle des différents types de macrophages dans l'athérosclérose .....	66
5.3) Différence individuelle dans l'activation des macrophages et l'analyse du transcriptome .....	69
5.3.1) Prédisposition individuelle dans l'activation des macrophages.....	69
5.3.2) L'analyse du transcriptome .....	70
5.4) Effet des lipides sur l'activation macrophagique :.....	72
4.5) Formation des cellules spumeuses .....	75
<b>Conclusion.....</b>	<b>79</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>81</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>82</b>
<b>Référence : .....</b>	<b>84</b>

## I-Introduction

Le système des phagocytes mononucléés dont le premier constituant reconnaissable dans la moelle osseuse est le monoblaste, et qui se différencie en promonocyte puis donne naissance au monocyte[1]. Ce dernier en une quinzaine d'heures parvient dans la circulation sanguine [2]. où il se présente sous forme d'une fraction de cellules libres et l'autre dite marginée, liée à l'endothélium vasculaire[3]. Selon l'environnement, les monocytes tissulaires peuvent se différencier en cellules qui peuvent subsister plusieurs mois, en macrophages dans la rate, dans le tissu conjonctif en histiocytes, dans le tissu osseux en ostéoclastes et en microgliocytes dans le tissu nerveux.

Les cellules dendritiques ont été différenciées des macrophages par leur aspect morphologique spécifique et leur faible activité phagocytaire. Ces cellules pouvaient présenter des oligopeptides étrangers aux lymphocytes T avec une efficacité considérable : elles sont apparemment les seules cellules à pouvoir d'induire des lymphocytes T « naïfs » [4]. Leur répartition est également ubiquitaire : il peut exister en faibles quantités dans le sang [5] où ils ne dépassent plus d'une semaine [6].

Ces cellules sont dotées d'une forte plasticité qui peut compliquer la définition et la distinction de sous-populations difficiles, ainsi leur d'états d'activation particuliers.

Les cellules monocytaires, macrophagiques et dendritiques participent dans les réactions immunitaires innées et adaptatives. Ces cellules réalisent ces fonctions grâce aux différents processus physiologiques fondamentaux: (1) l'adhésion aux surfaces ou à des cellules peut être stimulée par des récepteurs spécialisés et l'attachement influence le comportement cellulaire. (2) Des facteurs d'ordre chimiotactiques facilitent et stimulent la migration cellulaire à travers l'organisme (3) La phagocytose permet l'ingestion des éléments étrangers qui sont ensuite dégradés. (4) Les corps étrangers qui ont été dégradés partiellement peuvent être présentés aux cellules T en parallèle avec des signaux qui vont induire leur activation. (5) la libération de molécules favorise la réponse immunitaire et à la réparation des lésions.

Toutes ces fonctions exigent une régulation très précise, par ailleurs, les cellules phagocytaires sont impliquées dans la quasi-totalité des situations pathologiques : tumorales, cardiovasculaires, maladies inflammatoires...

Le but de ce travail est de décrire la physiologie du système de phagocytes mononucléés et dendritiques, ainsi que les mécanismes de leurs implications dans le syndrome d'activation macrophagique (SAM), le cancer et l'athérosclérose.

### **Rappel historique :**

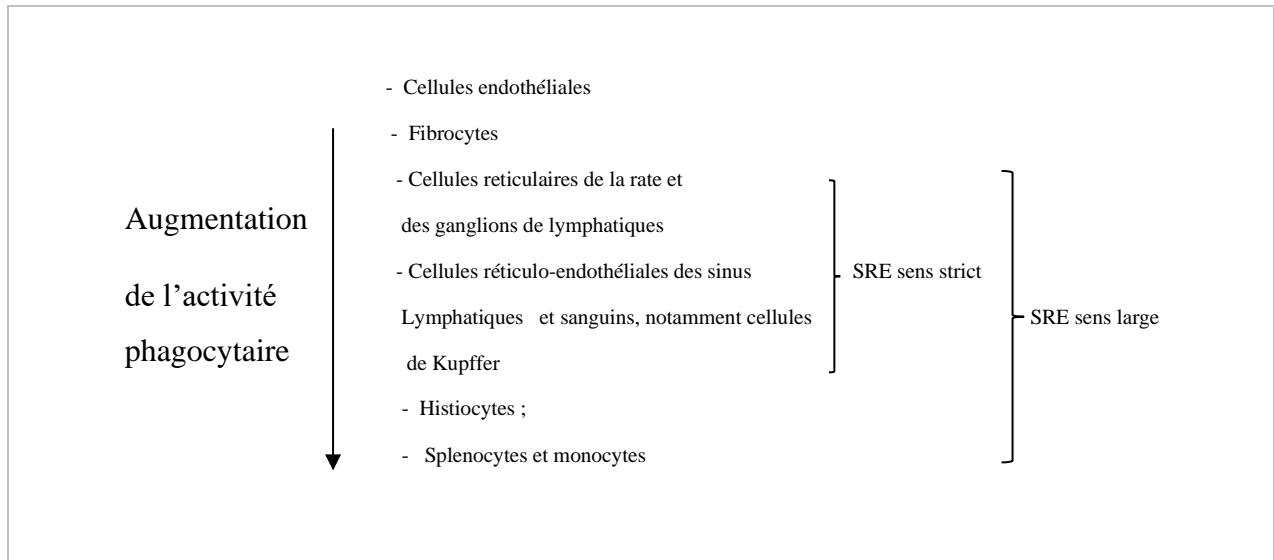
Depuis longtemps, plusieurs tentatives ont été faites pour classer les phagocytes mononucléés et définir le système cellulaire qu'ils sont sensés former.

Metchnikoff a été le premier qui a pris l'initiative, et a classé ces cellules en macrophages (mangeurs de grande taille) et microphages (qui correspondent à un type plus petit de phagocyte, le leucocyte polynucléaire). Aussi à démontrer que ces deux types de phagocytes sont impliqués dans la résistance aux agressions des agents pathogènes par la phagocytose, et que l'infection survient en cas d'échec de ce processus. Il a même établi les liens étroits qui existent entre les phagocytes mononucléés de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse, et les macrophages localisés en dehors de ces organes, par exemple dans le tissu conjonctif. C'est ce qui conduit à introduire l'expression **de système macrophagique**[7]. Aschoff (1924) a inventé **le système réticulo-endothélial**, qui regroupe diverses sortes de cellules[8]. Il a distingué les cellules par ordre croissant de leur activité phagocytaire. Comme il est résumé dans le tableau I.

Aschoff a délibérément écarté les cellules endothéliales et les fibrocytes du système à cause de leurs très faibles activités phagocytaires. Les cellules réticulaires de la rate et des ganglions lymphatiques, et les cellules réticulo-endothéliales des sinus lymphatiques et sanguins formaient le système réticulo-endothélial au sens strict, et avec les histiocytes, les splénocytes et les monocytes, elles constituaient le système réticulo-endothélial au sens large[8]. Dans son étude, il a insisté que le fait d'établir un tel système n'implique pas une identité absolue. Certes, elles diffèrent par leur morphologie, leur agencement et leur pouvoir de fixation des particules

étrangères. En contrepartie il précise sur l'importance d'une certaine ressemblance fondamentale en ce qui concerne notamment les possibilités de phagocytose [8].

**Tableau I :Le système réticulo-endothélial (SRE) d'Aschoff[8].**



L'idée du **système réticulo-endothéliale** a été largement critiquée, Maximow considérait ce terme comme impropre, car la cellule endothéliale des vaisseaux est morphologiquement et fonctionnellement très différentes de l'histiocyte et des cellules réticulaires. Ces cellules n'appartiennent pas aux mêmes lignées histologiques et de plus, elles sont physiologiquement différentes[9].

Thomas à son tour a remarqué que ce terme souvent employé par les anatomopathologistes et des immunologistes est devenu plus discutable, Il a réintroduit l'expression de (**système réticulo-histiocytaire**), proposé par Volterra des 1927. Selon lui, l'état histocytaire ne se limite pas aux histiocytes du tissu conjonctif, mais plusieurs cellules capables d'acquérir l'état histocytaires dans des circonstances particulières à savoir : les cellules osseuses, les cellules de Schwann, les cellules épithéliales , les cellules musculaires lisses et striées [10].

Tous ces concepts ne répondent pas suffisamment aux connaissances d'aujourd'hui sur les phagocytes mononucléaires, une nouvelle classification est établie adaptée à nos

connaissances actuelles sur la morphologie, la physiologie et la cinétique de tous les cellules à pouvoir phagocytaire élevé permettent de les regrouper dans un même système avec leurs cellules souches, et ce système appelé « **système phagocytaire mononucléaire** »[11].

Les cellules dendritique ont été découvertes en 1973 dans la préparation de suspension des cellules mononucléées de rate de souris[12] et différencier les monocytes et les macrophages par leurs caractéristiques morphologiques distinctes [13].

**Tableau II :Système phagocytaire mononucléé[11]**

Les cellules	Leur localisation
Cellule souche ↓ Promonocyte ↓ Monocyte ↓ macrophage	Moelle osseuse  Moelle osseuse  Moelle osseuse et sang  tissu conjonctif (histiocytes) foie (cellules de Kupffer) poumon (macrophages alveolaires) rate et ganglions lymphatiques (macrophages libres et fixes) moelle osseuse (macrophages) tissu osseux (osteoclastes ) système nerveux (cellules de la microglie )

## **II-Physiologie du système de phagocytes mononucléés et dendritiques**

### **1) Définition et caractérisation des phagocytes mononucléés et dendritiques :**

#### **1.1) Morphologie**

L'examen microscopique de cellules colorées (May-Grünwald- Giemsa) est couramment employé pour identifier les éléments figurés du sang. Toutefois le perfectionnement des logiciels informatiques pour traitement d'images à améliorer la rapidité et l'objectivité de ces méthodes [14].

Les monocytes présentent quelques aspects morphologique typiques : une grande cellule, forme irrégulière, un noyau serpentiforme ou réniforme, un cytoplasme gris, un rapport nucléo-cytoplasmique relativement faible, mais ils sont hétérogènes et parfois difficiles à différencier morphologiquement des lymphocytes [15].

La cellule dendritique est une grande cellule stellaire aux propriétés distinctes, avait été dénommée sur la base de sa morphologie bien caractérisée [13] mais parfois ce paramètre était parfois difficile à utiliser[15].

#### **1.2) Cytochimie**

Le monocyte exprime la peroxydase, mais en faible quantité par rapport aux granulocytes, aussi une estérase non spécifique qui est révélée par l'additionnement au milieu réactionnel comme substrat le naphthyl butyrate de sodium, qui est considéré une réaction cytochimique importante caractérisant le monocyte (surtout vis-à-vis du granulocyte car le lymphocyte-T contient un peu d'estérase)[16]. La recherche de ces deux enzymes peut être utilisée pour reconnaître ces cellules.

#### **1.3) Taille et densité**

Une méthode a été développée pour reconnaître et compter les monocytes par des moyens électroniques. La diffusion de lumière et les modifications de la résistance électrique ont été utilisées pour dimensionner les leucocytes mononucléaires dans les suspensions cellulaires. Les deux méthodes ont révélés un profil de distribution de taille dans lequel les deux

populations de leucocytes mononucléaires pouvaient être distinguées (les monocytes et lymphocytes). les monocytes pouvaient être reconnus et comptés par le calibrage électronique[17].

Une expérience basée sur la technique de centrifugation permet de distinguer selon la densité plusieurs sous population des monocytes avec une même distribution de taille, et qui se traduit par des fonctions différents [18].

#### **1.4) Propriétés fonctionnelles**

L'adhésion et la phagocytose sont des critères fonctionnels permettre l'insertion des macrophages et ces précurseurs dans un système unique [19], [20]. Ces propriétés sont explorées pour la reconnaissance et l'isolement des cellules de ce système.

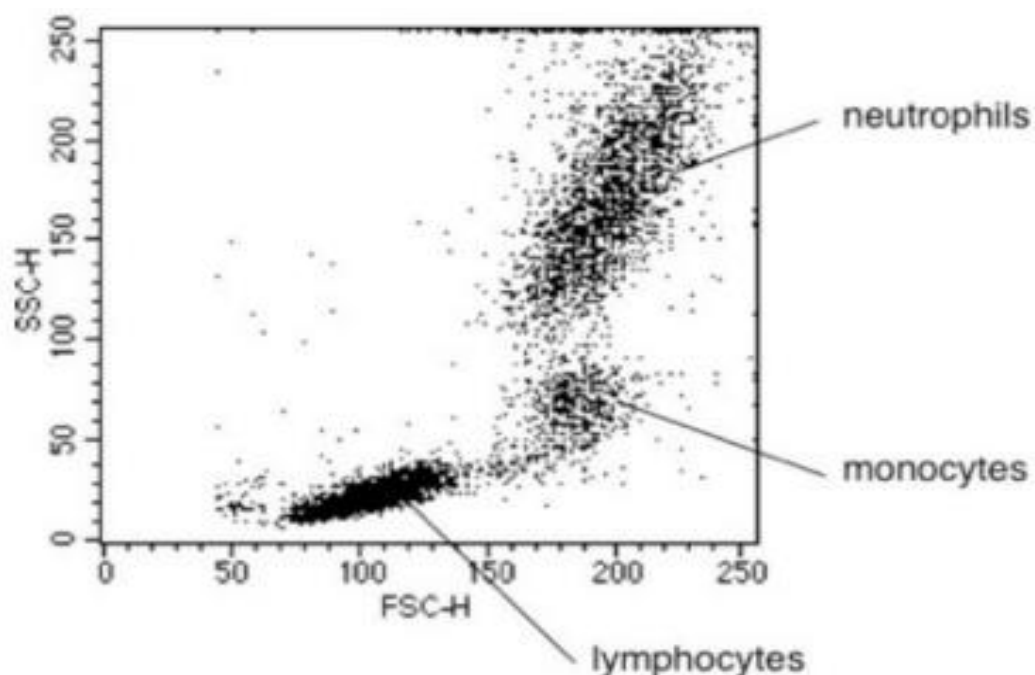
Ces cellules ont la capacité de **phagocyter** activement des particules, cependant les phagocytes mononucléés possèdent des récepteurs à l'immunoglobuline qui les rendent capable de reconnaître et de phagocyter ces particules lorsque sont recouverts des immunoglobulines , ils sont qualifiés comme **des phagocytes professionnels** [21], pour les différencier à **des phagocytes occasionnels** qui sont capable d'ingérer des particules en faible quantité et sans l'intermédiaire de l' immunoglobuline ou de complément et probablement ne disposent pas des récepteurs pour ces éléments . par exemple : les fibroblastes, les cellules réticulaires et les cellules endothéliales[22].

La propriété **d'adhérer** aux surfaces des récipients de culture a été souvent utilisée pour l'isolement des cellules phagocytaires existant dans une population hétérogène. Cette caractéristique a pu être attribuée à une catégorie spécifiques des molécules membranaires (récepteurs éboueurs ou scavengerreceptors) [23].

#### **1.5) Antigènes spécifiques**

La performance de cette démarche a été améliorée à la fois par la mise des anticorps monoclonaux permettant de reconnaître des centaines marqueurs de différenciation, et par le perfectionnement de la technique cytométrie en flux qui peut détecter jusqu'à 17 antigènes spécifiques simultanément sur des milliers de cellules isolées [24]. La cytométrie en flux est

largement utilisée pour caractériser les différentes lignées cellulaires et pour déterminer l'état de différenciation ou d'activation des populations plus restreintes, par exemple les monocytes [25], les macrophages [26], les cellules dendritiques [27]. La cytométrie en flux de routine analyse simultanément quatre paramètres cellulaires : les caractéristiques de diffusion de la lumière aux petits angles (« forwardscatter » ou FS, varie principalement selon la taille) ou aux grands angles (« sidescatter » ou SS, dépendant de l'hétérogénéité optique, ou encore de la granularité) et deux autres paramètres de fluorescence (Figure 1). Cependant l'analyse de la diffusion de la lumière permet de distinguer les granulocytes, les lymphocytes, et les monocytes parmi les leucocytes sanguins.



**Figure 1 : cytométrie en flux[28].**

Un nombre restreint de marqueurs spécifiques peut être utile pour le contrôle et l'affinement des résultats. Tel que :

- CD11bCD18, est un récepteur qui peut lier des dizaines de ligands différents [29]. Peut aussi être exprimée à la surface des lymphocytes.
- CD11cCD18, une intégrine souvent utilisée pour identifier les cellules dendritiques [27].

- CD14 appartient à des récepteurs spécifiques de PRRs qui sont capables de fixer directement de très nombreuses particules étrangères, ce qui entraîne une induction de réaction inflammatoire et développement de la réponse immunitaire adaptative [30]. Dans le sang, CD14 est relativement considérée spécifique des cellules de lignes myéloïdes, par contre dépourvus dans certains monocytes[25].

- Les cellules phagocytaires possèdent à leur surface de nombreux molécules spécifiques permettre la reconnaissance des particules couvertes d'anticorps. En particulier, les récepteurs de haute affinité des IgG(CD64), moyenne (CD32) et basse (CD16) affinité des IgG[31]. La molécule CD64 est considérée comme spécifique des monocytes/macrophages, mais chez les granulocytes est inductible.

### **1.6) Transcriptome**

Le progrès de la biologie moléculaire engendrée par le projet de séquençage du génome humain a permis d'étudier du transcriptome de populations cellulaires en utilisant des puces ou microarrays, forme de tableaux d'expression de milliers des gènes et leur accès facile dans des banques de données publiques telles que GEO (gene expression omnibus)[28].

L'intérêt de cette approche peut être illustré par une analyse génomique comparative de plusieurs sous-ensembles leucocytaires humains et murines comportant des lymphocytes (T, B, et NK), des cellules myéloïdes (les monocytes et polynucléaires neutrophiles), et des cellules dendritiques résidant dans les ganglions lymphatiques englobent les DC plasmacytoïdes (pDC), les DC conventionnelles (cDC) peuvent être subdivisées en deux sous-populations [32]. Ce travail à permettre de tirer certains conclusions :

- la distinction des sous- populations cellulaires doit reposer sur l'étude d'une combinaison de marqueurs[32].

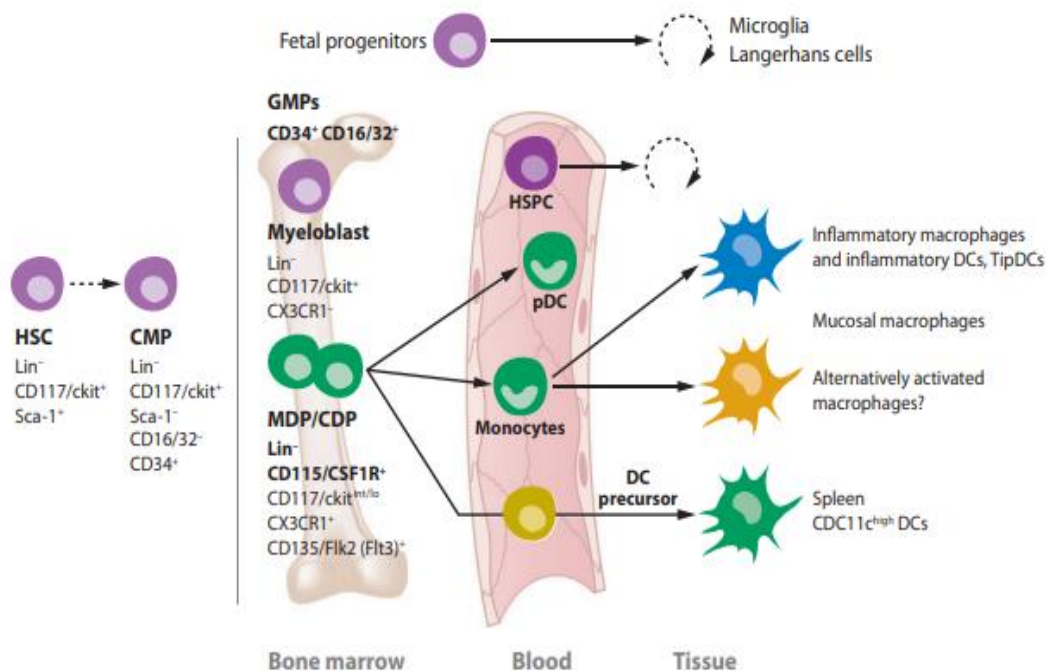
- Les cellules monocytaires et dendritiques se situent sur une branche commune isolées de la branche "lymphoïde" les cellules T, B et NK[33].

## 2) Développement des cellules monocytaires, macrophagiques, et dendritiques.

### 2.1) Différenciation

La formation d'un organisme repose sur une succession des stades de maturation liées à une réduction monotone du potentiel de différenciation cellulaire [34].

Les chercheurs ont montré à partir des études de transplantation que les monocytes, de nombreux types de macrophages, la plupart des cDCs, proviennent probablement d'un progéniteur myéloïde[35].



**Figure 2 : origine et différenciation des différents sous population de macrophage et cellule dendritique[15].**

Parmi ces précurseurs myéloïdes, le MDP a été identifié comme un sous-ensemble de cellules Proliférant dans la moelle osseuse et qui partagent le phénotype des GMP[36], et qui expriment spécifiquement le Csf-1R (CD115) et les le récepteur de chimiokine CX3CR1 [15]. Le MDP donne naissance au monocyte, de plusieurs types de macrophages, et de cDCs de la rate [37].

MDP génère directement des cDCs sans intermédiaire monocyttaire[38], alors que les monocytes génèrent eux-mêmes d'autres types de CD, y compris les DC inflammatoires [38]. Par contre elle n'a pas de potentiel granulocytaire significatif[38].

Autres études montrent que les MDP donnent effectivement naissance à des DCs plasmacytoïdes pDCs in vivo[15]. Par conséquent, le MDP est un précurseur commun qui donne naissance in vivo aux monocytes, macrophages, et des deux principaux sous-ensembles de DCs : cDC et pDCs.

Le récepteur de chimiokine et la molécule d'adhésion CX3CR1 n'est pas exprimé sur les progéniteurs hématopoïétiques, y compris les CMP et les GMP, mais elle est détectée sur les MDP. donc CX3CR1 est associé à l'engagement des progéniteurs myéloïdes dans la génération des monocyte/macrophage/DC [39].

Cependant, la controverse sur l'origine des monocytes et des DCs n'est pas complètement résolue, un autre précurseur le CDP (common DC precursor) a été signalé comme générant des cDCs et des pDCs, mais pas de monocytes[40]. Et le CDP ne répond pas au CSF-1[40]. Ce résultat indiquant l'existence de deux voies pour la génération de CDC : la voie CDP impliquée dans l'homéostasie et la voie MDP impliquée dans l'inflammation[15].

## **2.2) Régulation du développement des cellules phagocytaires**

### **2.2.1) Rôle CSF1-R**

Le développement de monocytes sanguins dépend de facteur de croissance Csf-1 (également connu sous le nom M-CSF and CD115), Chez les souris déficientes en Csf-1R (c-fms, M-CSFR, CD115) et de son ligand Csf-1, le nombre de monocytes sanguins est considérablement réduit[41], et l'expression d'un transgène M-CSF permet de rétablir la différenciation des monocytes[42]. Le Csf-1R est un récepteur de facteur de croissance hématopoïétique exprimé dans les monocytes, les macrophages, les CD et leurs précurseurs [43], deux ligands connus de Csf-1R, Csf-1/M-CSF[44] et l'IL-34[45], sont importants pour le développement de cette lignée. D'autres cytokines, telles que GM-CSF, Flt3, et la lymphotoxine  $\alpha 1\beta 2$ [46]–[48],

contrôlent le développement et l'homéostasie des macrophages et de DC mais ne semblent pas être nécessaires au développement des monocytes.

Flt3L semble comme un facteur indispensable pour l'homéostasie des DC à l'état basal. L'administration de Flt3-ligand (FL) à des volontaires humains sains augmente de façon spectaculaire des sous-ensembles distincts de DC, ou des précurseurs de DC dans le sang, une augmentation de 48 fois pour DC<sub>m</sub> et de 13 fois de DC<sub>p</sub> dans le sang [49]. Par contre, les souris déficitaires en Flt3 ou Flt3L présentent une atteinte dans le développement des DC, alors que le développement des monocytes n'est pas affecté [47].

### **2.2.2) Facteurs de transcription**

Les monocytes se développent à partir des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, via plusieurs étapes d'engagement et des stades progéniteurs intermédiaires. Dans le modèle prévalent, passent par le progéniteur myéloïde commun (CMP), le progéniteur granulocyte/macrophage (GMP), et le progéniteur de macrophages/DC (MDP) [35], [50].

Chacune de ces étapes de différenciation implique des décisions relatives au destin cellulaire qui restreignent successivement le potentiel de développement. Dans plusieurs de ces étapes, le facteur de transcription PU.1 de la famille Ets joue un rôle important. PU.1 peut induire l'engagement myéloïde dans les cellules progénitrices multipotentes immatures [51]. Aussi PU.1 contrôle plusieurs décisions du destin cellulaire le long de la voie myélo-monocytaire en s'engageant dans des interactions antagonistes avec différents facteurs de transcription. Initialement, les interactions inhibitrices avec GATA-1 arrêtent la voie mégacaryocytaire/érythroïde, et la répression de GATA-2 bloque le développement des mastocytes [52].

Sur le stade bipotent GMP ultérieur, PU.1 est essentiel pour la de la différenciation monocytaire, aux dépens de la différenciation granulocytaire [53], par l'antagonisme de C/EBP $\alpha$  [54], un facteur de transcription nécessaire au développement granulocytaire.

D'autres facteurs de transcription impliqués dans la régulation du développement des monocytes. Par exemple, l'ICSBP/IRF-8 (IFN consensus sequence binding protein/IFN

regulatory factor8) peut également conduire à la différenciation des monocytes, au détriment de la différenciation granulocytaire [55]. Il est tentant de spéculer que cela pourrait impliquer son interaction directe avec PU.1 conduisant à une synergie transcriptionnelle[56].

Enfin, les facteurs de transcription MafB et MafC sont fortement exprimés dans les monocytes et les macrophages [57] et peuvent sélectivement induire le destin monocyttaire des progéniteurs myéloïdes [58].

### **3) Caractéristiques des phagocytes professionnels**

#### **3.1) Les monocytes :**

On peut définir principalement deux sous-populations de monocytes humains et chez les souris [59].

##### **3.1.1) Les monocytes humains :**

Les monocytes classiques sont caractérisés par l'expression de marqueur CD14+ (corécepteur du lipopolysaccharide (LPS)) et pas de CD16- (Récepteur Fcγ III)[60]. Ce sont des vrai cellules phagocytaires par contre les cytokines pro-inflammatoire sont faiblement produit[61].

Les monocytes non classiques possèdent une taille plus petite 13,8μm de diamètre et exprime les marqueurs membranaires CD14intCD16+. Ils sont caractérisé par l'expression de CMHII ce qui peut générer des cellules dendritiques efficaces. un modèle de migration transendothéliale a été proposé où les monocytes non classiques sont des cellules avec une bonne puissance productrice des composées inflammatoire telles que le TNFα, l'IL-6 ou l'IL-8[62]. Ils ont appelé des monocyte inflammatoire car son nombre augmentent au niveau du sang dans les condition inflammatoires comme le cancer[63] et septicémie[64].

Les monocytes intermédiaires c'est une troisième sous-population monocyttaire chez l'humain, correspondrait aux cellules en transition, qui sont CD14+ CD16+[65]. des analyse transcriptomique de ces sous-population isolées, suggère diverses fonctions immunologiques associées à des marqueurs spécifiques à savoir : traitement et présentation antigénique (CD74,

HLA-DR, IFI30, CSTB), l'inflammation et à l'activation des monocytes (TGFβ1, AIF1, PTPN6) [66].

### **3.1.2) Les monocytes murins**

#### **3.1.2.1) Les monocytes murins : CD115+ Ly6C+ (Gr1+)**

Le principal sous-ensemble de monocytes CD115+ exprime Ly6C (Gr1+), le récepteur de chimiokine CCR2, la molécule d'adhésion L-sélectine (CD62L), et un faible niveau du récepteur de chimiokine CX3CR1. ils sont des équivalents phénotypiques des monocytes humains CD14+[67]. Les monocytes murins Ly6C+ (Gr1+) sont sélectivement recrutés dans les tissus enflammés et les ganglions lymphatiques in vivo. Produisent des niveaux élevés de TNF-α et d'IL-1 au cours d'une infection ou de lésion tissulaire, et ont été appelés monocytes inflammatoires[67], [68].

Un certain nombre d'études utilisant soit le transfert adoptif de monocytes, soit des monocytes marqués par des billes de latex, confirment la conclusion qu'au moins une partie des CD inflammatoires produisant du TNF-α sont la progéniture de monocytes Ly6C+ (Gr1+) [67]. Les monocytes Ly6C+ (Gr1+) peuvent également réapprovisionner les macrophages et les CD résidents dans les compartiments cellulaires de la peau (par exemple, les CL)[69], le tube digestif (DCs mucoales) [70].

#### **3.1.2.2) Les monocytes murines : CD115+ Ly6C- (Gr1-)**

Le deuxième sous-ensemble de monocytes est caractérisé par une taille plus petite, par une forte expression du récepteur de chimiokine CX3CR1, de LFA1 (lymphocyte function associated antigen 1), et du CD43 ; et par l'absence d'expression de Ly6c (Gr1-), CCR2, ou L-sélectine[67].

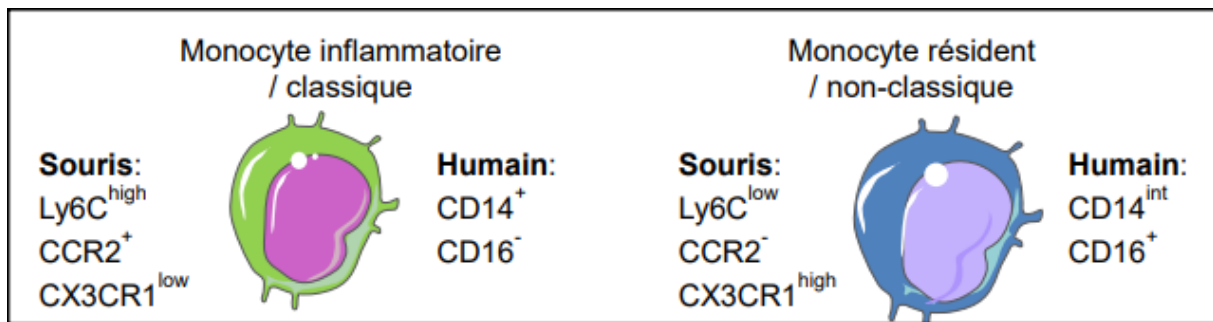


Figure 3 : Les différents phénotypes des sous population monocytaire chez l'homme et la souris [71].

### 3.2) Les macrophages

Les macrophages tissulaires constituent un groupe hétérogène de types de cellules qui diffèrent par leur localisation, leurs marqueurs de surface et leur fonction. [72]. Par exemple, dans la pulpe rouge de la rate, les macrophages sont nécessaires au recyclage des globules rouges et à l'homéostasie du fer[73]. les macrophages alvéolaires contribue aux nettoyages de surfactant présents dans les alvéoles en maintiennent les fonctions pulmonaires[74].

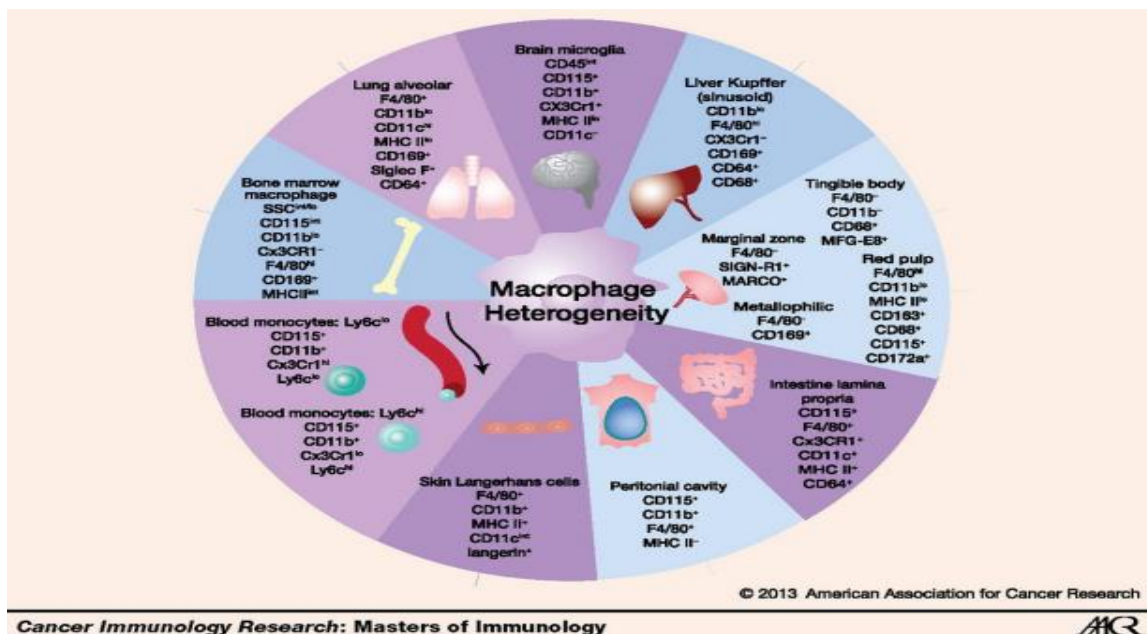


Figure 4 : Hétérogénéité des macrophages tissulaires [72]

## **Polarisation des macrophages**

Une classification des macrophages basée sur le modèle de polarisation des lymphocytes entre Th1 et Th2 été la plus utilisée [75].

Le premier voie de polarisation concerne les macrophages de type M1 qui participent aux réponses de type Th1 contre le micro-organisme pathogène et ont des propriétés anti-cancéreux [76], ces macrophages sont caractérisés de haut niveau d'expression de CMHII, par une grande production d'IL-12 et de TNF $\alpha$ , la génération de ROS et de NO (oxyde nitrique) [77].

L'autre groupe concerne les macrophages de type M2, Ils sont contribuées aux réponses de type Th2, incluant l'immunité humorale, l'immunorégulation, la réparation tissulaire, l'angiogenèse, et le développement tumoral[78]. Sur ces observations, ont été distinguées plusieurs sous-populations de macrophages de type M2 car elles sont active par des signaux inducteurs de leur différenciation différents et chacun d'eux possèdent des fonction particuliers[79].

En fonction des facteurs environnementales, les macrophages peuvent se différencient en macrophages M2a via les facteurs de transcription STAT3 et STAT6 en réponse à l'IL-4 et l'IL13, expriment des niveaux élevés de CD206, agoniste du récepteur de l'IL-1(IL1RN).Sont contribué dans la réparation tissulaire. Les macrophages M2b peuvent être induits par la signalisation TLR et les complexes immuns, ainsi que par les ligands de l'IL-1R[80]. Ils produisent des cytokines anti-inflammatoires (IL-10) et pro-inflammatoires (IL-6, TNF- $\alpha$ ).Les macrophages M2c qui peuvent être induits par l'IL-10, le facteur de croissance transformant- $\beta$  (TGF- $\beta$ ),et les glucocorticostéroïdes, possèdent de fortes propriétés anti-inflammatoires et produisent de la pentraxine-3 (PTX3), du TGF- $\beta$  et de l'IL-10. Ils expriment le récepteur kinase de Mer (MERTK) et sont responsables de la clairance des cellules apoptotiques[81]. Les macrophages M2d différenciés en réponse à la signalisation TLR par l'intermédiaire du récepteur A2A de l'adénosine ont des propriétés angiogéniques qui peuvent jouer un rôle dans la progression des tumeurs et la croissance des plaques d'athérosclérose[82].

Les macrophages ont une propriété de plasticité, qui donne à ces cellules la capacité de s'adapter à leur environnement. Donc le phénotype exprimé par les macrophages peut rapidement changer en fonction des signaux spécifiques reçus, le lipopolysaccharide permet la transition phénotypique de M2 vers M1[83].

### **3.3) Les cellules dendritiques**

Les cellules dendritiques (CD) ont été initialement identifiées par leur capacité unique à présenter des antigènes pour induire l'activation des lymphocytes T CD4 et CD8 naïfs[84]. Plus il a été démontré que les CD sont des cellules immunitaires sentinelles clés, capables de détecter et de répondre à un danger très tôt au cours d'une infection, grâce à l'expression d'un large éventail de récepteurs de reconnaissance [85]. Les DC jouent un rôle majeur dans la production précoce de molécules antimicrobiennes effectrices telles que l'interféron (IFN)- $\alpha$  et l'IFN- $\beta$  [86] ou l'oxyde nitrique synthase inductible[87], aussi, les DC peuvent également activer d'autres cellules effectrices innées telles que les cellules tueuses naturelles (NK).

Les CD peuvent être divisés en plusieurs sous-ensembles qui diffèrent par leur distribution tissulaire, leur phénotype, leurs fonctions et leur ontogenèse [88]. Les DC résidant dans les ganglions lymphatiques (LN-DC) englobent les DC conventionnelles (cDC) et les DC plasmacytoïdes (pDC), tant chez l'homme que chez la souris. Les LN-DC peuvent être subdivisées en deux populations chez la souris (CD8 $\alpha$  et CD11b) [88], et chez l'homme (BDCA1 et BDCA3). Chez la souris, les cDC CD8 $\alpha$  expriment de nombreux récepteurs scavenger et peuvent être particulièrement efficaces pour la présentation croisée de l'antigène aux cellules T CD8[89], tandis que les cDC CD11b étant spécialisés dans l'activation des cellules T CD4.

Les pDC, un type de cellule découvert chez l'homme et chez la souris, semblent largement différentes des autres sous-ensembles de CD, au point que leur place au sein de la famille des CD est débattue [90]. Certaines caractéristiques communes aux pDC humaines et murines

qui les distinguent des cDC comprennent : leur capacité à produire de très grandes quantités d'IFN- $\alpha/\beta$  lors de l'activation, leur capacité limitée à amorcer l'activation des lymphocytes T CD4 et CD8 naïfs, et l'expression de plusieurs gènes généralement associés à la lignée lymphocytaire et que l'on ne trouve pas dans les cDC [91]. Plusieurs différences ont également été signalées entre les pDC humaines et les pDC de souris, notamment la capacité unique des pDC de souris à produire des niveaux élevés d'IL-12 lors du déclenchement de divers récepteurs de type Toll (TLR) ou de la stimulation par des virus[92].

#### **4) Fonctions des cellules monocytaires, macrophagiques et dendritiques**

##### **4.1) Adhésion :**

L'adhésion cellulaire est un processus biologique fondamental, elle influence fortement les fonctions cellulaires de base telles que la survie et la prolifération[93], la différenciation[94] et la migration[95].

Les phagocytes mononucléés ont la capacité d'adhérer à de très nombreuses surfaces avec des spécificités particulières, sont appelés des cellules adhérentes [96]. Cette propriété est permise grâce à la présence des récepteurs très variés au niveau membranaire.

##### **4.1.1) Les différents types des récepteurs impliqués dans l'adhésion :**

Les principales familles de récepteurs impliqués dans l'adhésion :

##### **4.1.1.1) Les intégrines :**

Ce sont des hétérodimères composés d'une chaîne alpha (parmi 18 espèces connues) et d'une chaîne bêta (parmi 8 espèces connues). avec environ 24 intégrines retrouvées[97]. Les intégrines  $\beta 2$  sont essentiellement exprimées par des leucocytes, et les phagocytes mononucléés, sont constituées d'une chaîne  $\beta 2$  (CD18) et d'une chaîne  $\alpha$ , qui peuvent se lier à des membres de la superfamille des immunoglobulines[97].

#### **4.1.1.2) Les membres de la superfamille des immunoglobulines.**

Ces molécules susceptibles d'être exprimés par les phagocytes mononucléés, peuvent se lier aux intégrines. Les ICAM (molécules d'adhésion cellulaire intercellulaire) sont des ligands ubiquitaires de l'intégrine leucocytaire LFA-1 [98].

#### **4.1.1.3) Sélectines**

Les sélectines [9] ont été caractérisées dans les années 80. Il existe trois sélectines connues : La L-sélectine (CD62L, L signifiant "leucocyte") sont présentes sur la plupart des populations de leucocytes, La sélectine E (E/CD62) peut être trouvée sur les cellules endothéliales et La sélectine P (CD62-P) a été identifiée sur les plaquettes, mais elle peut également être exprimée par les cellules endothéliales. Les sélectines sont des protéines transmembranaires de type 1, dans sa partie extracellulaire est constituée d'un domaine lectine. Les ligands des sélectines sont dans la plupart des cas des molécules de type mucine. Le rôle essentiel des sélectines est d'assurer la médiation des interactions entre les cellules sanguines en circulation et les cellules endothéliales[99].

#### **4.1.1.4) Mucines**

Les mucines (ou les molécules de type mucine) sont des molécules membranaires fortement O-glycosylées. Ainsi, elles portent une charge négative nette, essentiellement apportée par les groupes d'acide sialique et ont une forme allongée. Ces caractéristiques structurelles, ainsi que les données expérimentales suggèrent que ces molécules peuvent avoir une fonction anti-adhésive. La leucosialine/CD43 en est un exemple frappant, une glycoprotéine majeure des membranes leucocytaires dont la longueur est de l'ordre de 45 nm, supérieure à celle de la plupart des molécules d'adhésion. Cependant, cette grande taille fait de certaines de ces molécules des ligands efficaces pour les molécules d'adhésion appropriées, Ainsi, le principal ligand de la sélectine P est une molécule de type mucine (CD162/PSGL1, P SelectinGlycoprotein Ligand 1)[94].

#### **4.1.1.5) Les cadhérines**

Les cadhérines sont des molécules d'adhésion homotypiques calcium-dépendantes qui semblent être impliquées dans la cohésion de nombreux tissus[94].

#### **4.2) Migration cellulaire**

Les phagocytes mononucléés forment un système dynamique du point de vue spatio-temporel. L'établissement de leurs principales fonctions repose sur les capacités migratoires des différents protagonistes à travers des tissus. Le réseau des chimiokines et de leurs récepteurs constituent des éléments majeurs intervenant dans la régulation de leur déplacement à travers l'organisme.. Les chimiokines se lient aux récepteurs en conduisant la migration cellulaire par chimiotactisme. Cependant, l'interleukine 8 (IL-8) est la première chimiokine a été découverte en 1987, produit par les monocytes qui va entraine un recrutement de polynucléaire neutrophile par chimiotactisme [100].

##### **4.2.1) Principe de la migration des leucocytes**

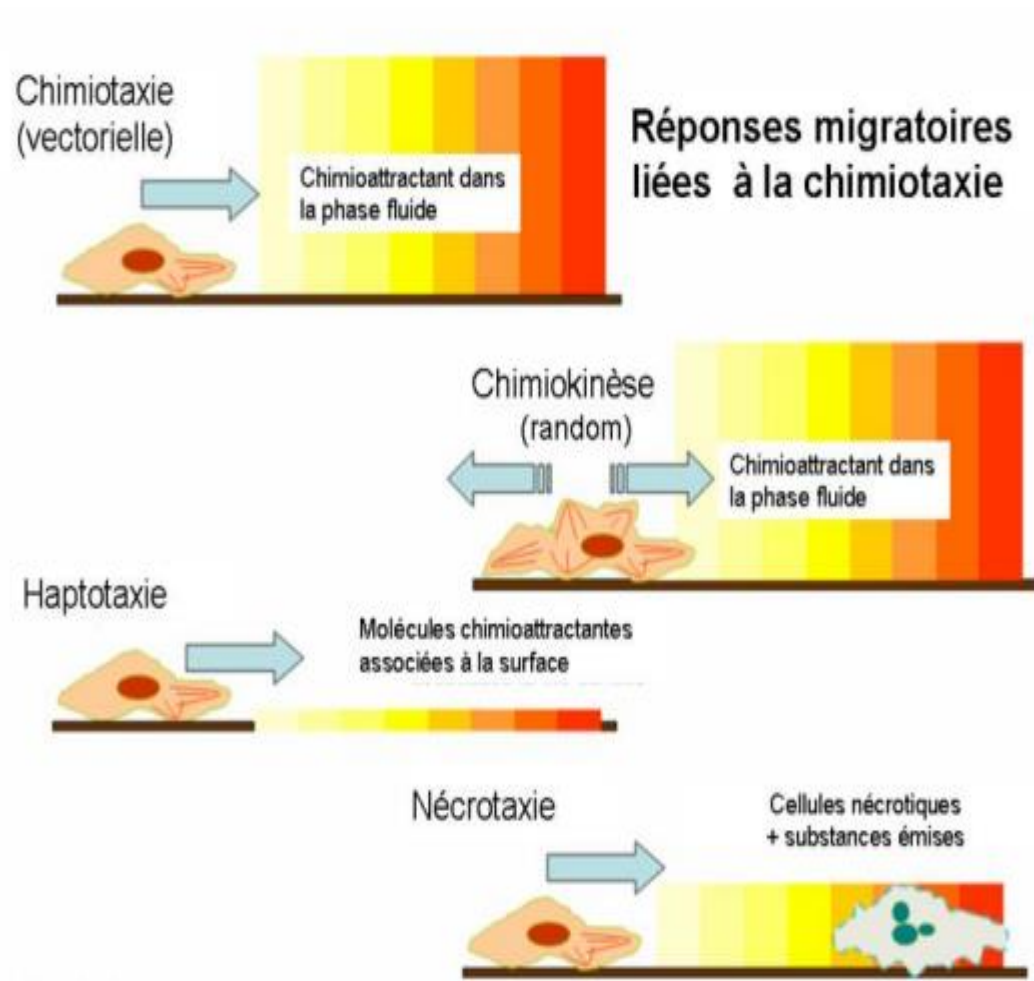
On peut distinguer plusieurs types de migration des cellules, qui peut dépendre de différents signaux. On peut identifier principalement une migration chimique (chimiotaxie) qui entraîne une mobilisation de cellules à travers des tissus de l'organisme ou une migration physique (durotaxie, mécanotaxie) qui dépend directement de l'environnement.

**Le chimiotactisme** est une migration cellulaire orientée souvent par un gradient de chimiokines solubles, qui conduit au recrutement de cellules sur un endroit spécifique. L'IL-8 est le meilleur exemple de chimiokines induisant le recrutement des PNN sur le lieu inflammatoire [101].

**La chimiokinèse** décrit comme une migration cellulaire anarchique, qui ne dépend pas d'un gradient de concentration à la différence du chimiotactisme, Les chimiokines vont augmenter la vitesse des cellules sans de les orienter par un processus directionnel. La chimiokinèse peut agir de façon synergique avec le chimiotactisme. Par exemple, l'IL-5 peut stimuler la chimiokinèse des éosinophiles alors que le CCL11 est impliqué dans le chimiotactisme de ces mêmes cellules.[102].

**L'haptotaxie** est un déplacement directionnel des cellules induite par des chimiokines liées à une surface ou des molécules adhérentes [103].

**La nérotaxie** a été définie comme la chimiotaxie vers une cellule mourante, concerne des chimioattractants libérés par les cellules apoptotiques ou nécrotiques. C'est un type de migration joue un rôle important en physiologie et en pathologie [104].



**Figure 5 : Réponses migratoires liées à la chimiotaxie[105].**

#### **4.2.2) Mobilisation et recrutement des leucocytes dans les tissus**

Celle-ci s'intervient dans libération des leucocytes des organes lymphoïdes primaires après différenciation et maturation. le récepteur de chimiokine CCR2 est nécessaire pour l'émigration des monocytes de la moelle osseuse vers le sang. Par conséquent, des études ont montré que les souris déficientes en CCR2 présente une monocytopenie dû à un défaut de libération des monocytes par la moelle osseuse[106]. Les DC arrivent dans la circulation lymphatique par intravasation. La chimiokine CCL21 joue un rôle primordiale pour l'établissement de ce processus[107]. Le recrutement tissulaire implique l'extravasation cellulaire qui se déroule en plusieurs étapes :

D'abord, il se produit un ralentissement de vitesse de circulation des leucocytes via l'interaction les E- et P-sélectines. Après un arrêt spécifique de mouvement s'établit par production de chimiokine dans le tissu. La fixation de chimiokines sur ses récepteurs déclenche la production d'intégrines.

Nombreuse chimiokines peuvent induire l'adhésion des leucocytes qui expriment des récepteurs spécifiques [108]. Par exemple, le CCL2 va induire l'adhésion des monocytes qui expriment le CCR2 [109], une étude montre que l'IL-8 immobilisée peut stimuler les neutrophiles à adhérer fermement à un substrat contenant ICAM-1 dans un test d'adhésion statique via les récepteurs CXCR1 et CXCR2 [110]. Ensuite, les fortes interactions avec les intégrines met la cellule, en rampant sur une longue distance sur l'endothélium[111]. Et La dernière étape c'est la migration transendothéliale qui permettre à la cellule à traverser la paroi endothéliale pour pénétrer le tissu. Les chimiokines s'implique au l'induction de cette processus en agissant sur l'affinité et l'activation des intégrines et ainsi l'adhérence des leucocytes [107]. On distingue principalement deux mécanismes pour l'établissement de transmigration. La transmigration paracellulaire et la transmigration transcellulaire [112].

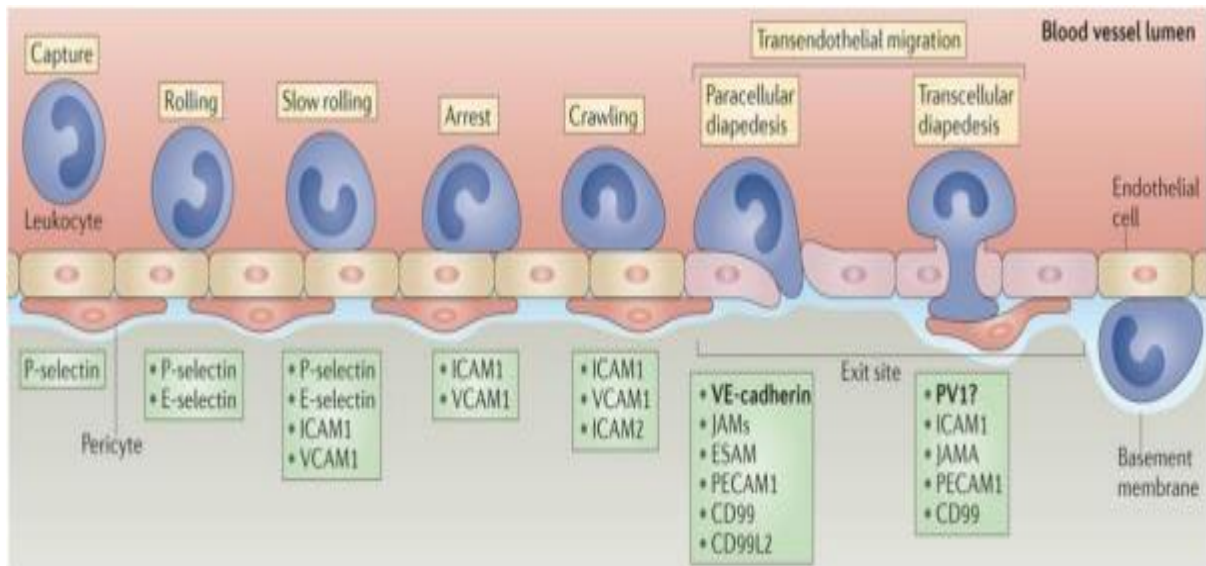


Figure 6 : processus d'extravasation cellulaire [113].

### 4.3) La phagocytose

#### 4.3.1) Reconnaissance

L'ingestion d'une particule faite suivant sa fixation préalable à la cellule à l'exception de quelques situations (phagocytose de surface), cependant peuvent être induit par certains récepteurs d'adhésion des phagocytes [114].

#### 4.3.2) Ingestion

L'ingestion d'une structure adhérent à un phagocyte peut s'établir en quelques secondes [115]. Le mécanisme exacte d'ingestion peut dépendre de la nature des récepteurs ayant permis la reconnaissance..

#### 4.3.3) Dégradation des particules phagocytées

Multiple mécanismes de dégradation peuvent être stimulés par les phagocytes dès le contact de la particule ingérée ou être déclenchés suite de reconnaissance qui fait intervenir de récepteurs intracellulaires comprenant certains TLRs (TLR 3, 7, 8 et 9) [116].

On peut définir différents processus complémentaires :

#### 4.3.3.1) Acidification du phagosome.

L'ingestion est suivie en quelques minutes d'une acidification. Cependant, L'acidification peut impacter le devenir des microbes endocytés [117].

#### 4.3.3.2) Production de composées oxygénés réactifs.

La phagocytose stimule une cascade de réaction métabolique dans la cellule, entraine une production considérable de composées réactifs de l'oxygène[118].

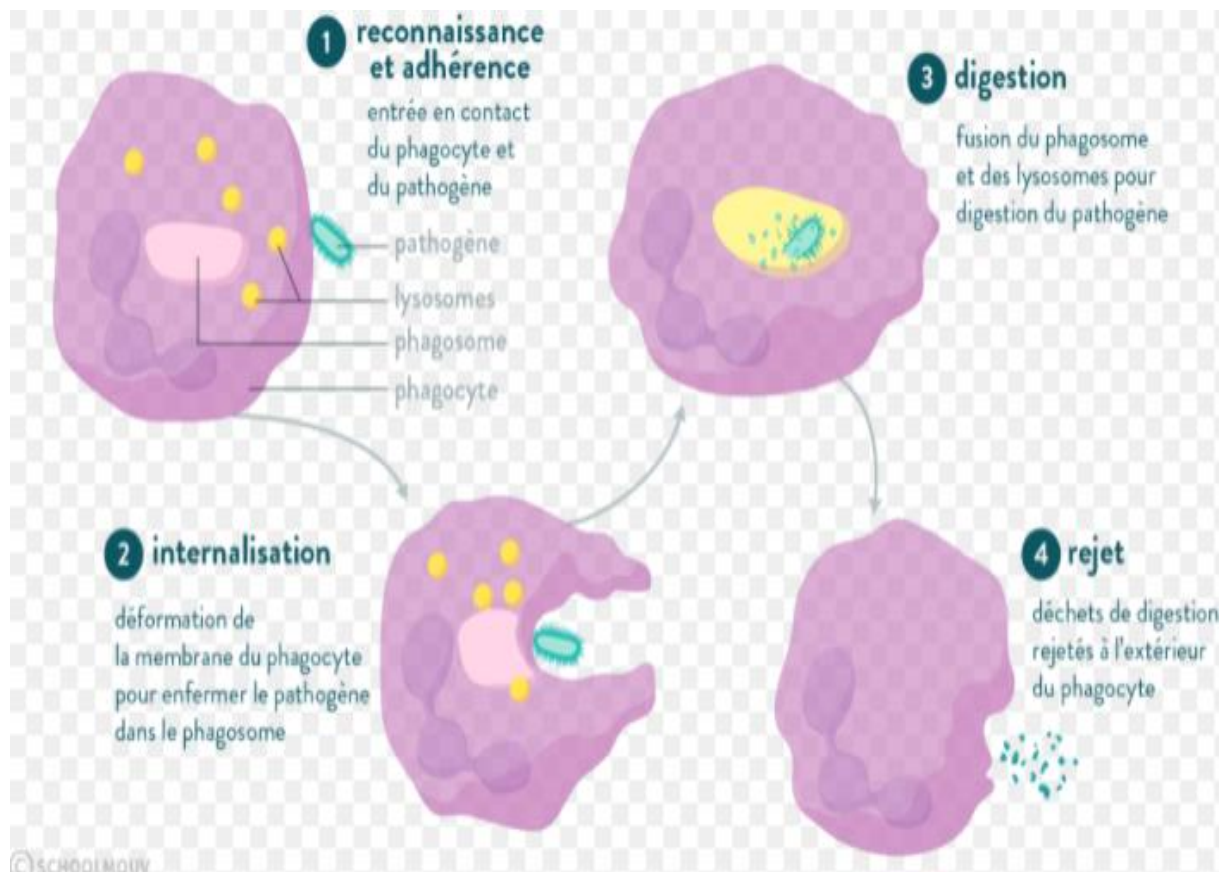


Figure 7 : Les différents étapes de phagocytose [119].

#### **4.4) Présentation de l'antigène et modulation de la réponse immunitaire adaptative.**

Les fonctions des phagocytes mononucléés et des lymphocytes sont profondément intriquées. Nous décrirons successivement deux points fondamentaux :

##### **4.4.1) Traitement de l'antigène en vue de sa présentation aux lymphocytes T.**

###### **4.4.1.1) Rôle des lymphocytes T CD4 et CD8.**

Les lymphocytes T n'est pas apte de reconnaître directement une particule étrangère native par l'intermédiaire de leur récepteur spécifique (TCR : T cellreceptor) mais un oligopeptide d'une dizaine d'acides aminés (résultant d'une dégradation partielle) qui se trouve inclus dans la molécule d'histocompatibilité[120].

###### **4.4.1.2) Rôle des cellules phagocytaires**

Ingestion des microbes, et les dégrader incomplètement, pour insérer les fragments dans les molécules d'histocompatibilité de classe II pour les présenter aux lymphocytes T CD4. Ou les associer aux molécules d'histocompatibilité de classe I pour sensibiliser des lymphocytes T CD8. C'est la présentation croisée (cross présentation) dont les mécanismes sont incomplètement élucidés [89].

##### **4.4.2) Dialogue entre les cellules phagocytaires et lymphocytes T.**

###### **4.4.2.1) Régulation de l'adhésion et des conditions physiques de l'interaction.**

Lorsqu'un ligand expose sur une cellule présentatrice reconnu par le lymphocyte T via son récepteur TCR, il se produit un contact durable qui consistera un réarrangement des molécules dans sa membranes en formant la « synapse immunologique [121]. Cette adhésion est fondées sur une interaction entre des récepteurs d'adhésion des deux cellules, en particulier LFA-1 sur la cellule T et la cellule présentatrice et les molécules ICAM-1 présentées par les deux cellules.[122]. Cependant, LFA-1 sur les cellules dendritiques doit être inactif pour assurer une activation optimale des cellules T et suggèrent que la régulation de l'activité du LFA-1 permet aux DC de contrôler activement la prolifération des cellules T induite par les

antigènes et les réponses immunitaires efficaces. [123]. Aussi, la capacité d'induction des cellules dendritiques dépendent d'un bon fonctionnement du cytosquelette d'actines[124].

#### **4.4.2.2) Expression de molécules de co-stimulation.**

Expression unique de TCR ne suffit pas pour L'activation lymphocytaire T mais nécessite encore de stimulation par plusieurs molécules « de costimulation ». On peut noter surtout les récepteurs lymphocytaires T CD28 [125]. Cependant, L'expression de ces récepteurs qui détermine principalement La capacité de stimulation de la plupart des cellules présentatrices que de l'efficacité de traitement des particules étrangères. Parce que Ces molécules pourraient définir les conséquences de la présentation antigénique : stimulation d'une réponse immunitaire de type TH1 ou TH2[126]., voire induction prioritairement de la tolérance[127].

#### **4.5) Cytotoxicité des phagocytes mononucléés**

Les agents pathogènes virulents stimule la production par les phagocytes mononuclées la NADPH oxydase et iNOS [128].

NADPH oxydase conduit à la production des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS), et L'iNOS à la production d'oxyde nitrique (NO), sont très toxiques, qui sont impliqué dans la destruction des micro-organismes engloutis [129]. Les ROS et le NO sont des médiateurs de l'inflammation, sont attribué dans la pathogenèse des douleurs. Des souris déficientes en NADPH oxydases et iNOS sont sensibles à un certain nombre de microbe, surtout intracellulaires [129].

#### **4.5) Production de cytokines**

##### **4.5.1) Les cytokines pro-inflammatoires**

L'induction de l'inflammation se fait principalement par la production par les cellules phagocytaires de cytokine pro-inflammatoires tels que : Le TNF, l'IL-1 et l'IL-6[130]. Le TNF $\alpha$ , synthétisé par les monocytes et les macrophages, s'implique dans à l'adhérence des cellules à l'endothélium vasculaire [131].

L'IL-1, est aussi impliqué dans l'adhésion phagocytaire. Il participe également au prolifération et la différenciation des lymphocytes T CD4 [132].

L'IL-6 est contribué à l'activation des cellules phagocytaires et au recrutement tissulaire des monocytes circulants[133].

#### **4.5.2) Les cytokines anti-inflammatoires**

Les cytokines anti-inflammatoires sont essentielles dans la contribution de l'immunorégulation et dans le maintien de l'homéostasie. Les macrophage phagocytes de cellules apoptotiques et stimule la production d'IL-10, de TGF $\beta$  et de prostaglandine 2 (PGE2) conduisant à induire une tolérance immunitaire afin de prévenir les maladie auto-immune et de maintenir un état homéostatique [134].

L'intestin est un organe particulier implique dans le maintien de la tolérance vis-à-vis de la flore commensales. Une étude a été faite sur un modèle des souris infecte par *Citrobacter rodentium* a montré que les macrophages intestinaux produit d'IL-10, qui a son tour limite la production d'IL23 ce qui préviennent l'induction de réponse inflammatoire antibactérienne[135]..

### **III) Le syndrome d'activation macrophagique.**

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est défini comme une pathologie proliférative non maligne touchant les macrophages activés présentant des molécules antigéniques et entraînant une hémophagocytose incontrôlée[136].son incidence est rare mais non exceptionnel.

Il correspond d'une entité anatomo- clinique définie par un faisceau d'arguments cliniques et biologiques non spécifiques, mais dont l'association le diagnostic doit être évoquer, et conduire à l'étude cytologique ou histologique par la recherche des signes d'hémophagocytose pour confirmer le diagnostic, sa survenue impose une recherche étiologique assez exhaustive[136].

Il est distingué deux principaux cadres nosologiques : Les formes primaires, regroupant les pathologies héréditaires du système immunitaire avec activation lymphocytaire T et macrophagique. Sont essentiellement rencontrés en pédiatrie. On peut citer le syndrome de Chediak-Higashi, lymphohistiocytose familiale, le syndrome de Griscelli, ces patients peuvent bénéficier d'une allogreffe de moelle osseuse. Alors les formes secondaires, peuvent être retrouvées à tout âge, Ils surviennent au cours des pathologies infectieuses, néoplasiques et auto-immunes. Le SAM est alors une urgence diagnostique et thérapeutique pouvant menacer le pronostic vital des patients en dehors d'une prise en charge précoce.

#### **1) Physiopathologie :**

Des progrès récents dans la compréhension du mécanisme du SAM secondaire ont été faits grâce à l'étude génétique des formes familiales. La coopération entre les cellules NK, lymphocytes Th1, lymphocytes TCD8 cytotoxiques et macrophages, est l'élément fondamental du mécanisme du SAM. Lors d'une agression par un agent infectieuse, une boucle de coopération s'établit entre ces cellules afin d'améliorer la réponse de cytotoxicité cellulaire et la capacité de macrophage. Cette action s'amplifie jusqu'à l'élimination entier de l'élément pathogène et disparition de CPA, puis elle s'éteint.

Au cours du SAM, ce processus se déroule comme si cette réponse cellulaire ne pouvait s'achever et ne cessait de s'amplifier.

L'activation lymphocytaire Th1 est témoinnée par l'augmentation des taux sériques de beta2-microglobuline et de récepteur soluble de l'IL-2 (sIL-2R) ainsi que les molécules d'interféron gamma (IFN). Les taux plasmatiques de sIL2-R et d'IFN sont d'ailleurs associés à la gravité de l'affection et au leur pronostic. Aussi dans ce contexte, le déséquilibre de la balance Th1/Th2 au profit des lymphocytes a été démontré par le taux plasmatique effondré d'IL-4, impliqués dans la réponse immunitaire cellulaire et cytotoxique. Les lymphocytes CD8 sont ainsi en phase d'activation excessive, reflétés par l'augmentation de taux plasmatique de CD8 soluble et de ligand soluble de Fas (sFasL) [137].

Les macrophages sont aussi produits des cytokines à des titres très élevés : le TNF-alpha, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-12, l'IL-18, et le G-CSF, ainsi que des facteurs de la coagulation (Facteurs V, VII, IX, X) [137].

**Tableau III : les cytokines impliquées dans le SAM [17].**

cytokines	Cellules productrices	fonctions
<b>IL-1</b>	Monocytes-macrophages Cellules dendritiques Cellules épithéliales Cellules NK, kératinocytes Fibroblastes	Action lymphocytaire Action pro-inflammatoire
<b>IL-2</b>	Lymphocytes T	Prolifération clonale des lymphocytes activés
<b>IL-12</b>	Monocytes/Macrophages activés	Immunité et inflammation Activité anti-tumorale
<b>IL-18</b>	Macrophages activés, Cellules de Küppfer, Cellules dendritiques, Kératinocytes	Activation des lymphocytes T CD4 augmente la production d'INF $\gamma$ Activation des macrophages Augmentation des IgE.
<b>IL-6</b>	Monocytes-macrophages Cellules T (Th2) Fibroblastes Cellules endothéliales Kératinocytes	Prolifération des lymphocytes B. Synthèse des protéines de l'inflammation.
<b>TNF alpha</b>	Monocytes-macrophages	Activité anti-tumorale. Stimulation des lymphocytes T.
<b>INF-gamma</b>	Lymphocytes T NK	Activation des macrophages. Augmente l'expression du CMH de classe II
<b>GM-CSF</b>	Macrophages Lymphocytes T Fibroblastes Cellules endothéliales	Prolifération des monocytes. Activateur des macrophages.
<b>M-CSF</b>	Lymphocytes T activés Cellules endothéliales Monocytes	Prolifération et activation des monocytes-macrophages

Les SAM primaires ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de cette affection. La découverte des gènes responsables par la génétique positionnelle a modifié complètement la compréhension du mécanisme du SAM. Ces atteints génétiques ont en commun de perturber la cytotoxicité des cellules NK et des lymphocytes T CD8 avec conservation de leur capacité d'activation et de libération de cytokines. La plupart de ces atteints concernent les granules de cytotoxicité contenant de perforine, soit leur voies d'adressage à la membrane cellulaire[137], [138].

Le défaut d'élimination des antigènes entraînerait une perte de la régulation négative induit par les cellules cytotoxiques (lymphocytes T CD8 et NK) sur les cellules macrophagiques, conduisant à une prolifération lymphocytaire Th1 et une production massive des molécules

d'IFN[139]. L'IFN, en stimulant l'activation des macrophages, favorise l'activation et l'expansion des lymphocytes TCD8 et NK via la libération d'IL12 et TNF-alpha. La boucle s'auto-amplifie ainsi sans fin traduisant la prolifération macrophagique massive responsable de l'hémophagocytose, du syndrome tumoral et « l'orage cytokinique » impliqués dans des autres manifestations clinico-biologiques[137], [138].

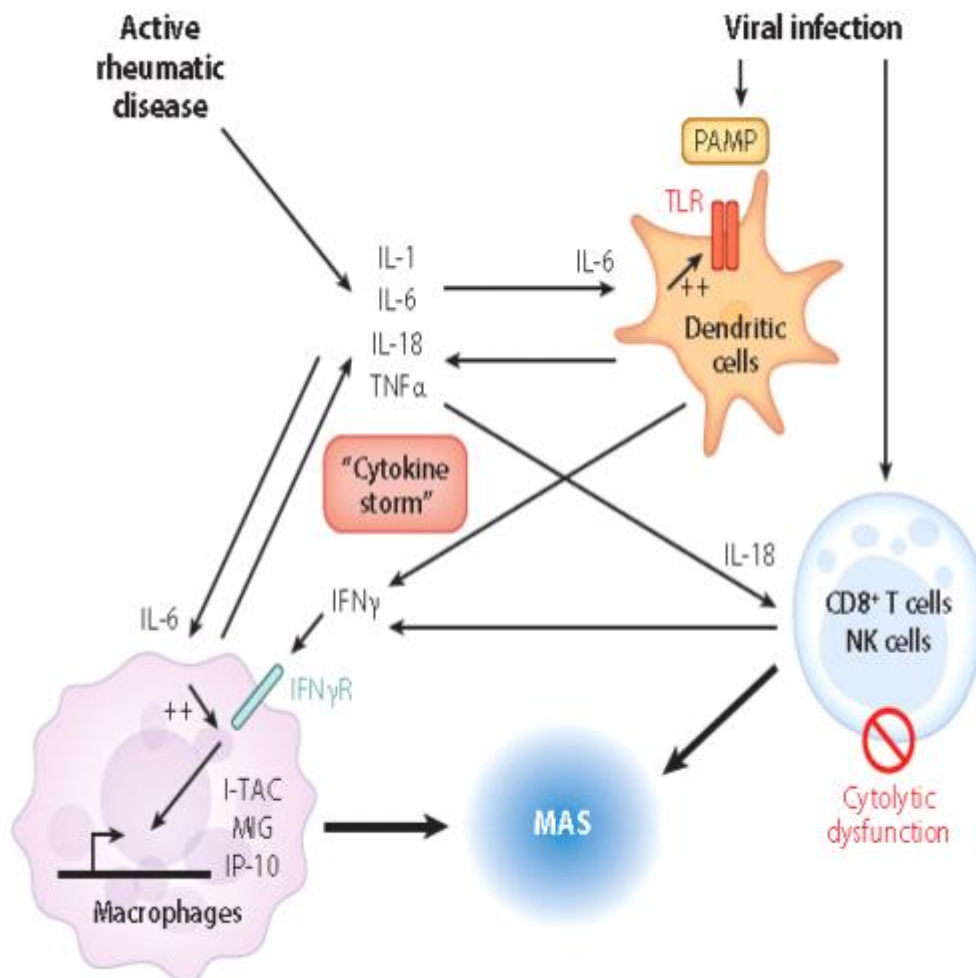


Figure 8 : le phénomène de cytokine storm et le développement de SAM [140]

## **2) Conséquences de l'activation macrophagique :**

### **2.1) La fièvre :**

C'est le paramètre constant du tableau, elle est secondaire à la sécrétion par les monocytes activés de TNF  $\alpha$  et de d'IL-1 qui sont de puissants agents pyrogènes[141].

### **2.2) La cytopénie :**

Les cytopénies sont liées à une consommation des précurseurs médullaires et des éléments figurés du sang par la phagocytose, mais également à une suppression des précurseurs myéloïdes par certaines cytokines comme l'INF $\gamma$  (régulation positive sur les cellules hématopoïétiques CD34+de l'expression Fas, ce qui les rend sensibles à l'action cytotoxique du FasL[139], l'IL-1 et le TNF $\alpha$  [139], [142]. Cependant, L'atteinte de la lignée granuleuse apparaît plus tardivement, il est probable que l'IL-1 et l'IL-6, GM-CSF et le G-CSF sécrétés par les monocytes induit le développement de la lignée granuleuse[143]. Pour la lignée mégacaryocytaire, il a été montré in vitro que les CD développées en présence des molécules de thrombopoïétine et de TNF ont la capacité de phagocyter les progéniteurs mégacaryocytaires codéveloppés en culture [144].

### **2.3) La coagulopathie :**

La fibrinopénie secondaire d'une atteinte hépatique, mais semble être avant tout dû à une sécrétion par les monocytes activés d'activateur du plasminogène[139].

### **2.4) L'hypertriglycéridémie :**

se traduit par une inhibition de lipoprotéine lipase par le TNF  $\alpha$  .avec un cholestérolémie qui peut être normal ou diminué[145].

### **2.5) L'hyperferritinémie**

L'hyperferritinémie est secondaire aux plusieurs phénomènes : l'érythrophagocytose, de dysfonctionnement hépatique et de l'inflammation systémique[139].

## 2.6) L'atteinte hépatique :

L'activation macrophagique entraîne des anomalies intra-hépatique (cellules de Kupffer) qui va se manifester par une cytolysse hépatique et l'entraînement de l'apoptose hépatocytaire, par l'IFN $\gamma$ , via de l'induction de la molécule Fas sur les hépatocytes [146]. Par ailleurs, la molécule de CSF provoque des nécroses hépatiques et de la fibrose portale[147].

## 2.7) L'organomégalie :

L'organomégalie est secondaire à l'infiltration tissulaire par des macrophages activés

**Tableau IV : les différents cytokines impliquées dans les manifestations clinico-biologiques dans le SAM[148].**

Effets cytokiniques	Cytokines impliquées
Fièvre	TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6
Cytopénie	TNF $\alpha$ , IL-1, IFN $\gamma$
Élévation des transaminases	TNF $\alpha$ , IL-1
Hypertriglycémie	TNF $\alpha$ , M-CSF
Inhibition de la lipoprotéine lipase	TNF $\alpha$
Hypofibrinogénémie, CIVD	IL-1, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$
Troubles neurologiques	IL-1, TNF $\alpha$
Basse activité NK	TNF $\alpha$
Infiltration lymphohistiocytaire	IL-1, IL-2, TNF $\alpha$
Hémophagocytose	M-CSF, IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$
Insuffisance rénale	IL-6

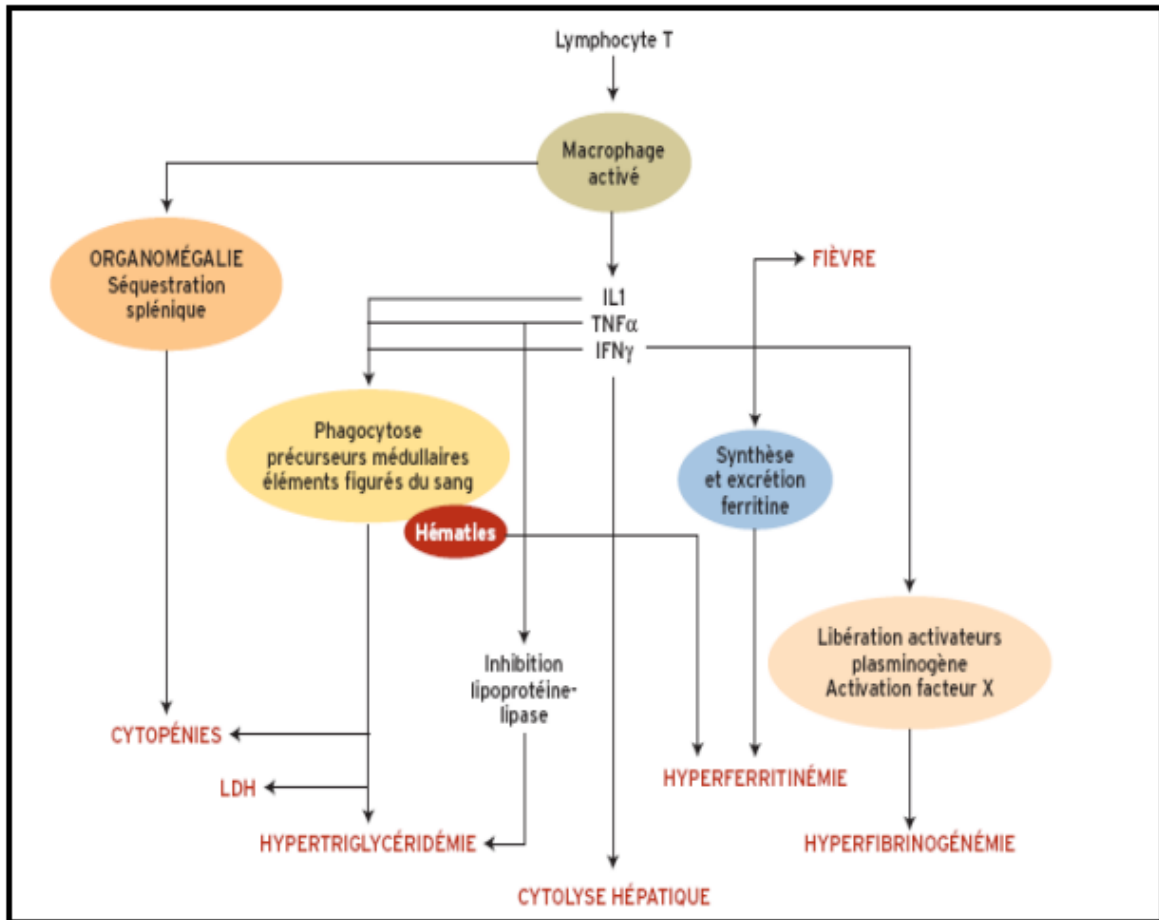


Figure 9 : Les signes clinico-biologiques de syndrome d'activation macrophagique [149].

### **3) Diagnostic**

#### **3.1) Clinique**

Les symptômes cliniques du SAM sont non-spécifiques, leur apparition se fait généralement de manière aiguë ou subaiguë. Dans la majorité des cas, l'examen clinique met en évidence une asthénie marquée, une fièvre constante ( $>38,5$  °C) [138], et une hépato-splénomégalie. Dans un tiers des cas, on retrouve des adénopathies périphériques et des manifestations neurologiques[150]. D'autres anomalies plus rares ont été décrites: pulmonaires (infiltrats interstitiels pouvant se compliquer vers un oedème aigu pulmonaire[151], des troubles digestifs (diarrhées et douleurs abdominales et dermatologiques (rash maculo-papuleux, purpura, pétéchies)[148].

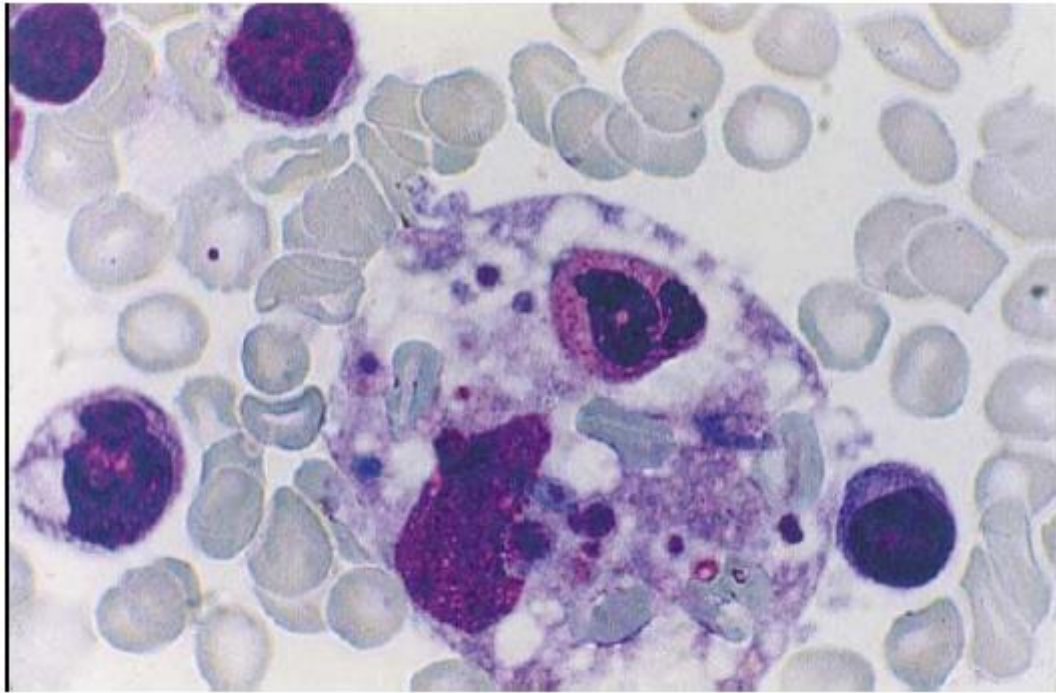
#### **3.2) Biologie**

Le trouble des lignées hématopoiétiques est un constituant clé du diagnostic du SAM. Une anémie normochrome normocytaire hypo ou arégénérative avec altération des paramètres d'hémolyse (mais un test de Coombs en général négatif) est constante, elle est combinée à une thrombopénie dans 80% des cas [152]. Une pancytopenie peut être retrouvée. Des anomalies de l'hémostase sont possibles: une hypofibrinogénémie, Dans 50% des cas adultes, une élévation des D-Dimères sont retrouvées; ces anomalies peuvent s'aggraver en une CIVD. Une augmentation des LDH, Une atteinte hépatique qui est manifester précocement avec une cytolyse et une cholestase tardivement, pouvant s'évoluer vers une insuffisance hépatocellulaire dans 60 à 90% des cas, une hyponatrémie est retrouvée de façon significative secondaire à une sécrétion inappropriée d'ADH [153]. Une hypertriglycéridémie isolé est retrouvée dans 2/3 des cas, causée par l'inhibition de la lipoprotéine lipase[154]. L'hyperferritinémie majeure constitue un paramètre important qui peut différencier le SAM des autres syndromes inflammatoires systémiques. Elle est secondaire de relargage de ferritine par les macrophages, phagocytose des éléments figurés du sang et les hépatocytes [154]. Une étude à mise en évidence dans une population pédiatrique pour le SAM qu'une ferritinémie supérieure à 10000  $\mu\text{g/l}$  aurait une sensibilité de 90% et une spécificité de 96% [154], Le récepteur soluble de l'interleukine 2 (sCD25), est un paramètre très sensible du SAM puisque

son augmentation de leur taux sérique est constante et l'étude de la fonction déprimée des cellules NK, constituent des tests spécialisés avec une bonne spécificité [155].

### **3.3) Cytologie**

La cytologie mise en évidence dans la plupart des cas une moelle pauvre, avec une augmentation relative des histiocytes, présentent un aspect cytologique bénin et des images d'hémophagocytose: les vacuoles intra-cytoplasmiques des histiocytes renferment les précurseurs médullaire et des éléments figurés (fig. 1). L'hémophagocytose constitue un paramètre essentiel dans le diagnostic de SAM mais doit être interprétée selon les circonstances cliniques : elle peut être manifestée en cas de transfusion sanguine, sepsis ou des pathologies auto-immune [156]. Elle peut être absente au début des symptômes dans 45% des cas, des explorations successifs aboutirent souvent de la mettre en évidence [154]. Le myélogramme est l'examen de référence, étant plus sensible pour objectiver l'hémophagocytose intra-médullaire que la biopsie ostéo-médullaire, donc la moelle osseuse est le site préférentiellement choisi pour l'étude cytologique[157]. La limite de 2 à 3% de macrophages activés (avec des images d'hémophagocytose) est fréquemment retenue comme critère diagnostique. D'autres analyses cytologiques peuvent être informatifs (cytoponction ganglionnaire, biopsie hépatique, LCR).



**Figure 10 : Aspect cytologique d'hémophagocytose dans le myélogramme [154].**

### **3.4) Les critères du diagnostic**

Des critères diagnostiques ont été proposés en 1991 par la «Histiocyte Society», et sont actualisés en 2004 (tableau V): si cinq éléments sur huit sont présents, le SAM sera très probable. Ces critères, bien qu'initialement validés chez des patients pédiatriques, sont souvent extrapolés chez la population adulte. Par ailleurs, ces critères incluent des paramètres, telle que l'analyse de l'activité cytotoxique des cellules NK, peu utiles dans les formes secondaires, rarement utilisées dans la pratique courante et difficilement disponibles dans les centres non spécialisés.

Après avoir évalué, par une étude Delphi, les critères utilisés par un groupe d'experts dans leur pratique clinique pour porter le diagnostic de MAS chez l'adulte, Fardet et ses collègues ont proposé et approuvé un nouveau score diagnostique, le HScore [ [154]. Ce score, repose sur des éléments clinico-biologiques universellement accessibles, intègre pour la première fois le

critère de l'immunosuppression, accentuant l'importance des facteurs étiologiques prédisposants.

**Tableau V : les critères du diagnostic de syndrome d'activation macrophagique[154].**

<b>Critères HLH-2004 (d'après [6])</b>
Fièvre
Splénomégalie
Bi- ou pancytopénie
- Hémoglobine <90 g/l
- Polynucléaires neutrophiles <1 G/l
- Thrombocytes <100 G/l
Hypertriglycéridémie ou hypofibrinogénémie
- Triglycérides à jeun ≥3 mmol/l
- Fibrinogène ≤1,5 g/l
Image d'hémophagocytose (moelle, foie, rate, adénopathie)
Ferritinémie ≥500 µg/l
CD 25 soluble ≥2400 UI/ml
Activité «natural killer» (NK) abaissée ou nulle
Présence d'au moins 5 critères sur 8 pour poser le diagnostic
<b>HScore (d'après [29]; <a href="http://saintantoine.aphp.fr/score/">http://saintantoine.aphp.fr/score/</a>)</b>
Immunosuppression connue (non [0 points]; oui [18 points])
Température (<38,4 °C [0 points], 38,4–39,4 °C [33 points], >39,4 °C [49 points])
Organomégalie (non [0 points], hépatomégalie ou splénomégalie [23 points], hépato-/splénomégalie [38 points])
Cytopénies (mono- [0 points], bi- [24 points], pancytopénie [34 points])
Ferritine (<2000 ng/ml [0 points], 2000–6000 ng/ml [35 points], ou >6000 ng/ml [50 points])
Triglycérides (<1,5 mmol/l [0 points], 1,5–4 mmol/l [44 points], >4 mmol/l [64 points])
Fibrinogène (>2,5 g/l [0 points], <2,5 g/l [30 points])
ASAT (<30 IU/l [0 points], >30 IU/l [19 points])
Hémophagocytose au myélogramme (non [0 points], oui [35 points])
La probabilité d'avoir un SAM varie entre <1% pour un HScore de <90 à >99% pour un HScore de >250
HScore maximal: 337 points

#### 4) Etiologies

Les circonstances pathologiques qui conduisant à la survenue d'un syndrome hémophagocytaire sont multiples, le plus souvent empreintes par un état « dysimmunitaire » sous-jacent. On retrouve 2 formes de SAM [158]:

- Les formes primitives et héréditaires : représentées principalement par la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale ou sporadique se manifestent dans l'enfance.

- Les formes secondaires généralement rattachent à une affection maligne, infectieuse, auto-immune ou à des thérapeutiques immunosuppressives.

En pratique clinique, cette discrimination est très délicate et ne peut être appréciée que sur l'évolution du patient sous traitement. Ainsi, l'identification d'une infection éventuellement responsable n'exclut en rien le diagnostic de SAMP, qui peut être lui-même initiée par un tel événement [159], et doit donc être de principe évoqué au moment du diagnostic.

#### 4.1) SAM primaire

**Tableau VI : Principaux syndromes de déficit immunitaire primitif et SAM [154].**

<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Lymphohistiocytose hémophagocytaire isolée : Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (LHF)<ul style="list-style-type: none"><li>➢ Type 1 : anomalie génétique non connue.</li><li>➢ Type 2 : gène de la perforine PRF1.</li><li>➢ Type 3 : gène UNC13D.</li><li>➢ Type 4 : gène de la syntaxine STX11.</li></ul></li><li>❖ Déficiences immunitaires primaires associées au SAM :<ul style="list-style-type: none"><li>➢ Syndrome de Griscelli de type 2 (gène RAB27).</li><li>➢ Syndrome de Chediak-Higashi (gène LYST).</li><li>➢ Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (syndrome de Purtilo).</li></ul></li><li>❖ Déficiences immunitaires primaires pouvant se compliquer de SAM<ul style="list-style-type: none"><li>➢ Syndrome de Wiskott-Aldrich.</li><li>➢ Syndrome de Di George.</li><li>➢ Syndrome d'immunodéficit combiné sévère (SCID).</li><li>➢ Syndrome de déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP).</li></ul></li></ul>
--

#### 4.2) SAM secondaire

Attribuer la survenue d'un SAM à une infection particulière n'est pas toujours facile car des infections peuvent compliquer une pathologie elle-même pouvant être responsable d'un SAM (infection par le VIH, lymphome, lupus etc...). Plusieurs affections susceptibles responsables

d'un SAM peuvent être combinées, rendant le diagnostic étiologique délicat. On distingue, par ordre de fréquence, les pathologies infectieuses, hémato-oncologiques, auto-immunes.

## **5) Traitement**

L'évolution du SAM sans intervention est souvent mortelle en quelques mois, justifiant une démarche thérapeutique précoce et agressive. La prise en charge du SAM doit comporter trois volets: le traitement symptomatique, l'éradication de l'agent causal et la répression de l'activation T et de la réaction inflammatoire[154]. Le traitement symptomatique inclut, selon les situations: un maintien transfusionnel, la correction des désordres de l'hémostase et des anomalies hydro-électriques, une antibiothérapie à large spectre en cas de neutropénie fébrile. Dans le cas d'une étiologie infectieuse ou oncologique, un traitement précoce de l'agent causal est indispensable[160].

Un protocole spécifique (HLH-2004) a été élaboré pour la prise en charge des SAM primaires, il est basé sur une association, dexaméthasone, de ciclosporine, d'étoposide, et de méthotrexate intra-thécale, suivie d'une allogreffe de moelle osseuse. Ce protocole n'a pas été approuvé pour le SAM secondaire. Il n'existe pas d'essai prospectif randomisé pour le traitement de ce dernier [154].

- L'étoposide (VP-16), par son effet spécifique sur les lymphocytes T CD8 activés [33], représente un traitement de première intention pour le SAM [160]. C'est un inhibiteur de la topo-isomérase de type 2. Rapidement efficace (généralement dans les 48 heures) et bien supporté, il est le seul traitement ayant démontré une réduction de la mortalité [154], son usage serait accompagné à un taux de survie de 90% en cas de SAM provoqué par des infections (notamment à EBV) ou des cancers, contre 56% sans son emploi. Les inconvénients potentiels (risque de toxicité hématologique, besoin de réajustement de posologie en cas de défaillance rénale) sont compensés par des avantages (atténuation des dommages d'organes, amélioration des critères inflammatoires) [161].

- Une corticothérapie par la voie intraveineuse à fortes doses est généralement adoptée dans les SAM d'origines auto-immunes, et dans les SAM combinées aux lymphomes, sans pour autant avoir montré de profit sur la mortalité [161]. Dans ces indications, elle peut être combinée à l'étoposide.

- La ciclosporine est un puissant inhibiteur de la multiplication lymphocytaire T qui présente un intérêt dans le SAM induit par une maladie auto-immune ou en cas d'échec de l'étoposide[161].
- Les anticorps monoclonaux sont employées dans les formes réfractaires de SAM ou dans des cas spéciaux, sans avoir approuvé de bénéfice sur la survie des malades
- Les immunoglobulines intraveineuses ont été suggérées, le niveau de preuve est faible. Elles peuvent être abordées en cas de primo-infection virale ou de maladie de Still et en l'absence de symptômes[154].

## **6) Evolution et pronostic**

L'évolution est variable: lorsqu'elle est favorable, la disparition des symptômes et la résolution des anomalies biologiques surviennent entre 1 et 8 semaines[162]. Une fois la phase aiguë de la maladie achevée, la mortalité est conditionnée par la tolérance des patients aux traitements immunosuppresseurs et la survenue d'infections opportunistes. La récurrence d'un SAM secondaire après une meilleure réponse thérapeutique initiale est probable.

Le pronostic du SAM est sévère, avec un pourcentage de décès de 40% chez les adultes [163]. Elle est conditionnée de l'affection sous-jacente: les SAM secondaires à une infection virale ou une pathologie auto-immune sont de meilleur pronostic que ceux en rapport à un néoplasie [164]. Les facteurs liés à une mortalité plus grande sont l'âge (>50 ans lors du diagnostic), la présence de cytopénies profondes, le développement d'une coagulation intravasculaire disséminée, une hyperferritinémie (>50000 µg/l)[165], un taux d'interféron gamma hausse, une cholestase hépatique. La persistance d'un état fébrile, d'une thrombopénie, d'une anémie après instauration du traitement est également un élément de mauvais pronostic[154].

Alors, le SAM reste une maladie sous-diagnostiquée, dont l'évolution est mortelle en l'absence de traitement. Ce dernier doit être instauré le plus tôt possible, parfois avant que le diagnostic étiologique ne soit posé, La connaissance des mécanismes physiopathologiques, des mutations génétiques et de facteurs prédisposant à un SAM constituent les axes de recherche actuelle.

## **IV) Les phagocytes mononucléés dans le cancer**

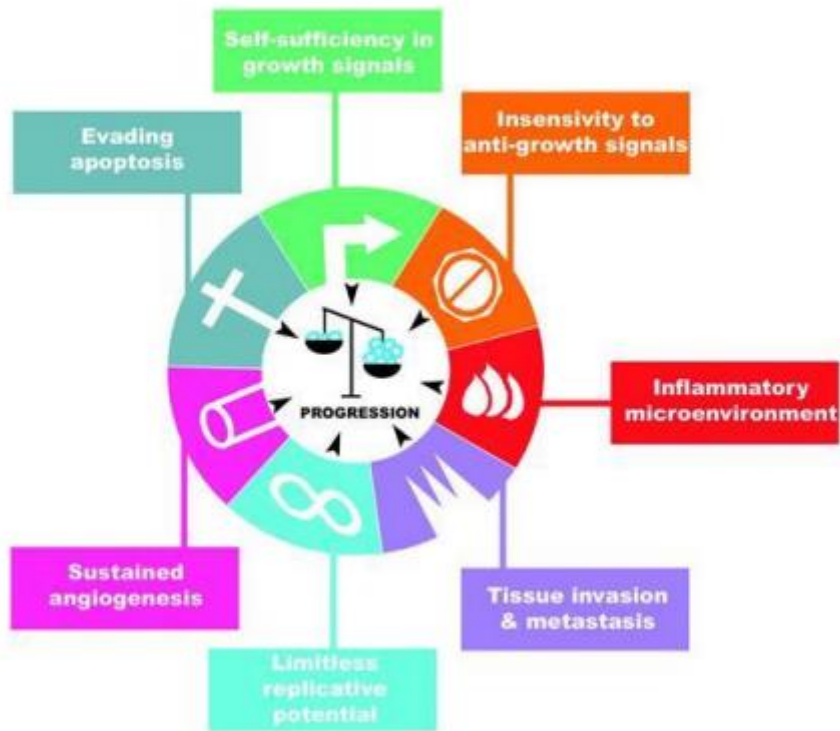
En 2020, on estime que 1 806 590 nouveaux cas de cancer seront diagnostiqués aux États-Unis et que 606 520 personnes mourront de cette maladie (Source : Institut National du Cancer). Les cancers solides les plus fréquents sont le cancer du sein, du poumon, de la prostate, et du tube digestif.

### **1) L'inflammation et le système immunitaire dans le cancer**

Nous suggérons que les cellules inflammatoires et les cytokines présentes dans les tumeurs sont plus susceptibles de contribuer à la croissance, à la progression et à l'immunosuppression des tumeurs que d'organiser une réponse antitumorale efficace de l'hôte[166].

Le lien entre l'inflammation et le tumeur n'est pas récent, C'est en 1863 que Rudolf Virchow a noté la présence de leucocytes dans les tissus néoplasiques, cela conduit à émettre l'hypothèse que le cancer se développe au niveau des zones d'infections chroniques[166].

L'inflammation est une composante du microenvironnement tumoral et représente la 7<sup>ème</sup> marqueur caractéristique du cancer [167]. les cellules tumorales acquièrent un comportement anormal qui se manifeste par différents marqueurs relevant ces caractéristiques , notamment : l'insensibilité des cellules au stimuli anti-prolifératifs, leur autonomie vis-à-vis des mécanismes qui déclenchent la division cellulaire, l'évasion aux signaux apoptotiques, potentiel de réplication incontrôlée, une potentiel puissant de l'angiogenèse, et l'adoption d'une capacité invasive et métastatique[168]



**Figure 11 : les différents marqueurs biologiques de cancer [169].**

La progression de cancer est généralement en rapport à un environnement inflammatoire chronique. Chez l'homme, un portage persistant de la bactérie *Helicobacter pylori* dans l'estomac, génère une inflammation prolongée, qui augmente le risque de développer un cancer d'estomac. De même, des rapports ont été établis entre le carcinome pulmonaire et le germe *Haemophilus influenzae*, et entre le cancer de la vessie et le parasite *Schistosoma hematobium*. En plus, certains virus dits oncogènes peuvent insérer leur génome dans les cellules infectées et les rendre directement cancéreuses, comme c'est le cas du papillomavirus incriminé dans le cancer du col de l'utérus. Aussi, des produits chimiques comme l'amiante ou la fumée de cigarette sont la cause d'inflammations chroniques qui vont promouvoir le développement de tumeur.

<b>Malignancy</b>	<b>Inflammatory stimulus/condition</b>
Bladder	Schistosomiasis
Cervical	Papillomavirus
Ovarian	Pelvic inflammatory disease/talc/tissue remodelling
Gastric	<i>H pylori</i> induced gastritis
MALT lymphoma	<i>H pylori</i>
Oesophageal	Barrett's metaplasia
Colorectal	Inflammatory bowel disease
Hepatocellular	Hepatitis virus (B and C)
Bronchial	Silica, asbestos, cigarette smoke
Mesothelioma	Asbestos
Kaposi's sarcoma	Human herpesvirus type 8

**Figure 12 :quelques associations entre différent stimulus d'inflammation et cancer [169].**

La suppression spécifique de facteur de transcription STAT3 dans les cellules myéloïdes, impliqué dans la tolérance immunitaire , entraîne une production importante de TNF $\alpha$  et d'IL-6 par les macrophages dans le colon qui peuvent conduire à une inflammation chronique pouvant évoluer vers un cancer invasif du colon[170].

L'inflammation joue des rôles décisifs au développement de cancer en favorisant la multiplication cellulaire, en intensifiant le processus de l'angiogenèse et l'invasion tissulaire [171].

L'endothélium tumoral expriment certains ligands CD62L (PSGL-1, des glycoprotéines de l'endothélium), qui sont connus pour contrôler la migration des monocytes sur la zone inflammatoire. Leurs interactions stimulent l'infiltration des monocytes dans les foyers tumoraux périvasculaires. Cependant, Les souris dépourvues en CD62L ont un pouvoir métastatique réduit associé à la diminution du recrutement de monocytes/macrophages périvasculaires[172].

L'inflammation chronique augmente le risque de divers cancers, ce qui indique que l'élimination de l'inflammation peut représenter une stratégie valable pour la prévention et le

traitement du cancer. Ceci a fait naître la prospective à nombreuses nouvelles stratégies thérapeutiques comme les corticostéroïdes ou les AINS [173].

## **2) Les concepts d'immunosurveillance et d'immunoediting**

. L'immunité adaptative est appelée au même titre que l'immunité innée à l'immunosurveillance, avec pour finalité la sauvegarde de l'organisme. Cela a été constaté par L'étude de Shankaran et al, qui a démontré la place de l'immunité adaptatrice contre le développement de cancer en utilisant des souris immunodéficientes plus sensibles aux inducteurs de carcinomes et au développement de tumeurs spontanées[174]. Le système immunitaire prévient le développement des cancers de différentes manières. Il protège notre corps contre des agents infectieux viraux susceptibles d'induire des tumeurs. Il s'oppose à l'établissement des terrains inflammatoires qui favorise la tumorigenèse en détruisent les pathogènes et en règlent rapidement l'inflammation. Cependant, parfois le système immunitaire échoue à résoudre l'inflammation exagérée, qui peut conduire à la dégénérescence de certaines cellules, et par conséquent au développement d'un cancer.

Ce concept a évoqué que le système immunitaire freine ou entrave le déroulement de tumeur [175]. Ce principe a été approuvé dans nombreux contextes expérimentaux portant sur de cancers spontanés ou induits. Des patients porteurs des altérations génétiques influençant la défense immunitaire ont un risque accru d'avoir des pathologies malignes[176].

Le système immunitaire participe par double démarche dans la tumeur : il prévient le corps contre la survenue de la pathologie maligne, mais il peut également contribuer à la propagation tumorale en sélectionnant des variants présentant une immunogénicité atténuée. Ce concept fait ressortir la dualité opérationnelle du corps immunitaire qui, en tuant des éléments tumoraux reconnues sensibles, et sélectionne des variants tumoraux réfractaires [177]. Cette sélection est étroitement influencée par la présence du dégât dans le patrimoine génétique.

**Le « cancer immunoediting »** se décompose généralement en 3 étapes : **élimination** (qui consiste à l'immunosurveillance), **équilibre et échappement**[178].

## **2.1) Phase d'élimination :**

Le développement tumoral, par l'entraînement des dommages tissulaires ou en générant de substance pro-inflammatoires, est la source des signaux d'alarme détectés par les composants de l'immunité innée (Figure 13A). Les macrophages et NK, peuvent déceler des constructions particulières présentées par les cellules malignes, leur déclenchement se traduit par la libération des molécules IFN $\gamma$  et ainsi que leur destruction (Figure 13B). Les cellules détruites se transforment en une réserve d'Ag tumoraux accessible pour l'activation de l'immunité adaptative. Les DC immatures infiltrées à la zone activent des LT CD4+ naïfs. Des CTL CD8+ spécifiques des tumeurs via de son déclenchement par des fragment peptidiques présente par des DC via des molécules CMH du classe I [179]. Ensuite, les lymphocytes T CD4+ et CD8+ recrutée au siège tumoral et s'implique à la destruction cellulaire.

les CTL vont repérer précisément des structures cibles sur la tumeur et vont provoquer leur cytolysse direct, aussi via la libération des molécules d'IFN $\gamma$  qui sera engagées dans le blocage du cycle cellulaire, à l'apoptose et au déclenchement des macrophages [180].

## **2.2) Phase d'équilibre**

Si certaines cellules tumorales parviennent à survivre à la phase d'élimination du fait de mutation fortuite et le déroulement tumoral entame dans une étape dynamique. [181].

Cette étape se caractérise par l'apparition de nouveaux variants de cellules tumorales, aussi l'instabilité génomique va conduire à la génération d'un nouveau clone tumoral avec une immunogénicité réduite.

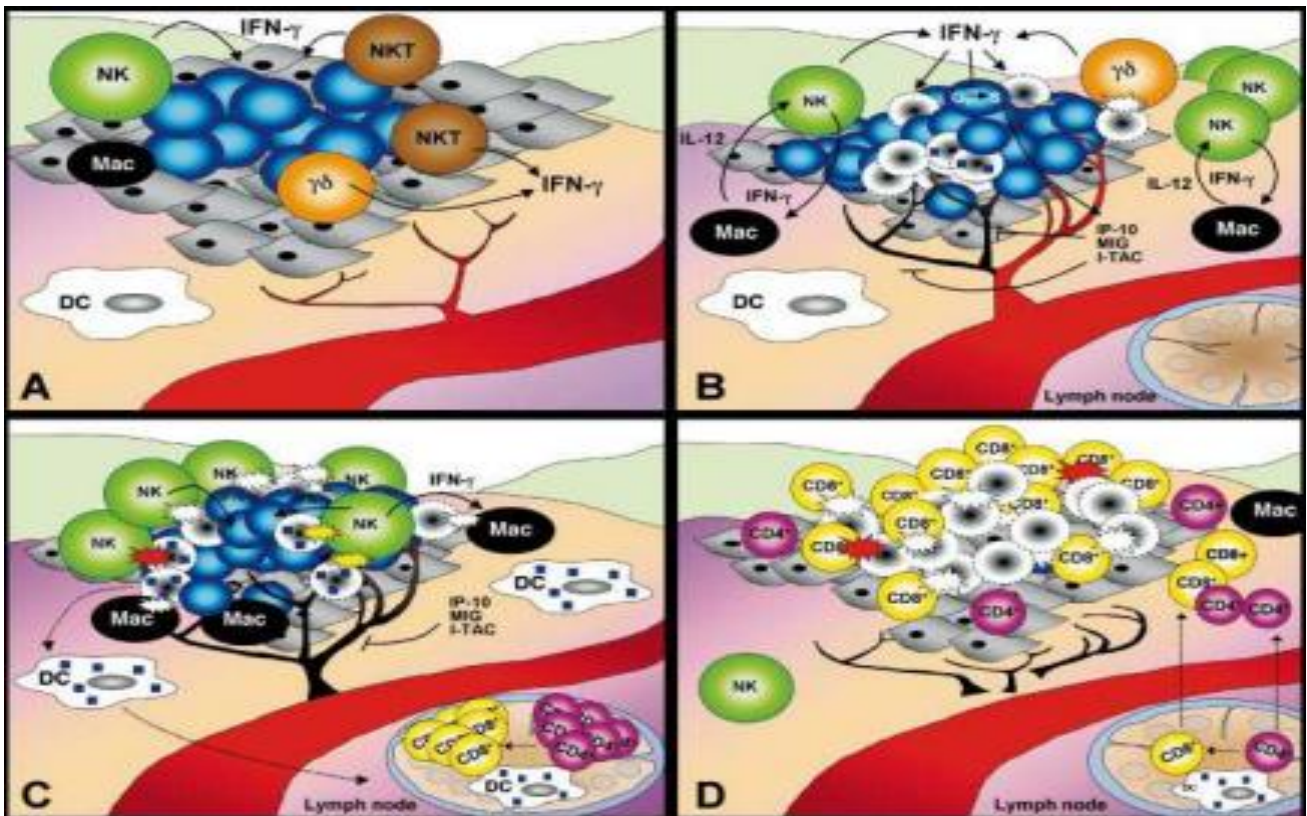


Figure 13 : Participation des cellules de l'immunité innée et adaptative à la phase d'élimination [177].

### 2.3) La phase d'échappement

Les cellules tumorales peuvent échapper au système immunitaire en développant leur capacité de défense face aux fonctions cytotoxiques dirigées contre elles. Elles peuvent par exemple stimuler l'expression de molécules anti-apoptotiques comme BCL-2 ou en activant de façon permanente des facteurs de transcription pro-oncogéniques comme STAT3. Les cellules tumorales elles-mêmes capables de synthétiser des molécules immunosuppressives telles que TGF- $\beta$ , VEGF, IDO, ce qui entraîne un recrutement des cellules immunosuppressives. Cette étape est reconnue par une forte instabilité génétique et la sélection des variants par le système immunitaire [182]. D'autre part, le TME intervient dans ce processus grâce à la création d'un terrain immunosuppresseur [183]. Ce processus est aussi attribuable au phénomène d'immunorégulation. L'immunosuppression consiste à bloquer des cellules immunitaires à

établir leur fonction effectrice par différents mécanismes comme peuvent le faire les Treg, MDSC et TAM.

Les Treg sont des médiateurs de l'immunosuppression. Ils peuvent empêcher des lymphocytes d'établir ces actions effectrices [184]. Chez l'homme, un taux réduit de Treg est associé à un meilleur pronostic dans plusieurs types de cancers (poumon, sein, rein, foie) [185].

Les MDSC présentes chez la plupart des patients cancéreux, sont productrices des molécules de L-arginine 1, de ROS et de NO, permettant une altération de la réponse des lymphocytes T et leur activité pro-tumorale [186].

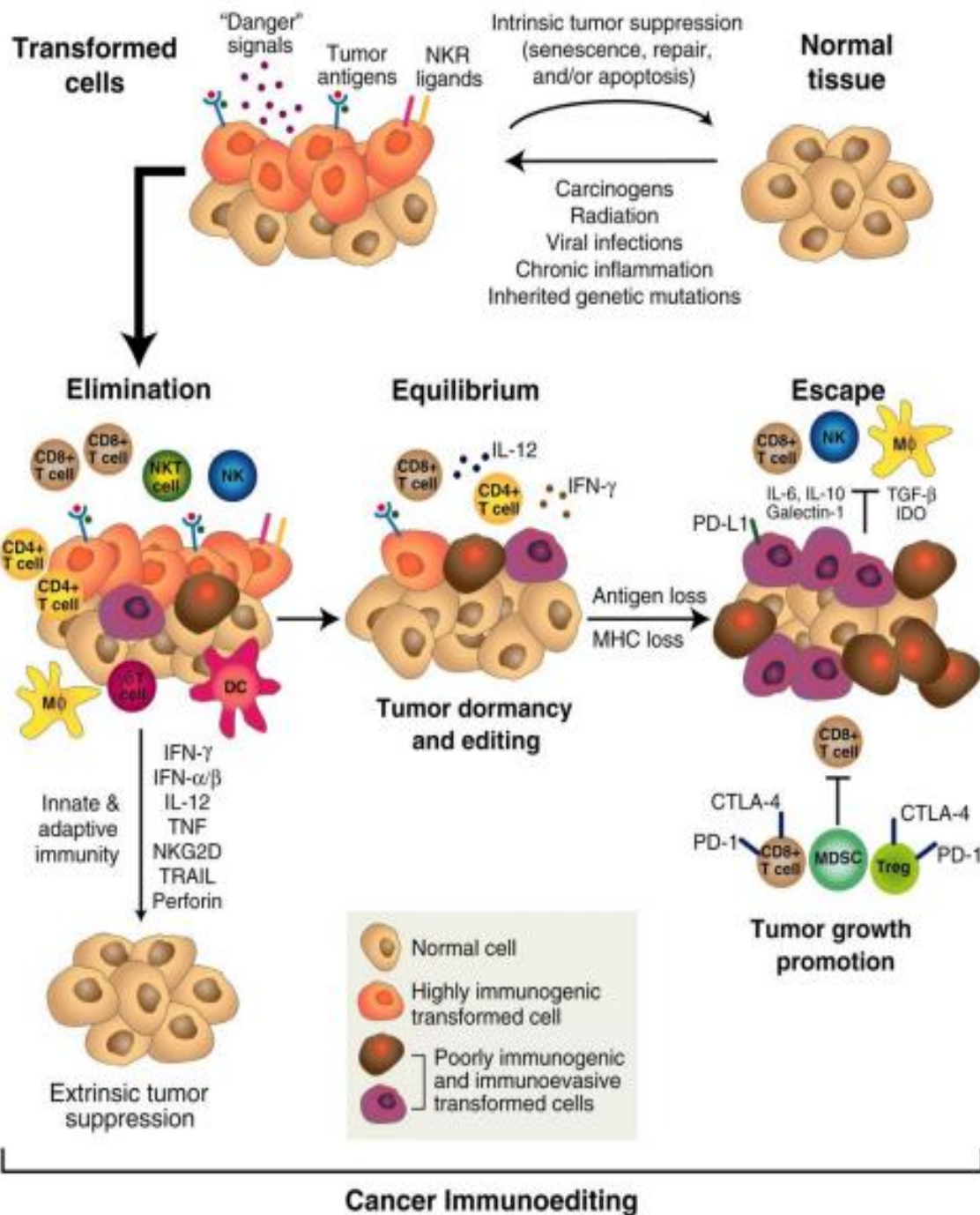


Figure 14 : concepts immunoeediting [187]

### **3) Implication des cellules phagocytaires dans le cancer**

#### **3.1) Le rôle de monocyte**

TAM sont des macrophages provenant de différenciation de monocytes après leur pénétration de tissu cancéreux. Ils semblent que l'inflammation liée à la tumeur induit le recrutement monocytaire en présentant des fonctions pro-inflammatoires. En revanche, la tumeur arrive à détériorer les fonctions des monocytes infiltrés en partie grâce à la libération d'IL-10 dans le TME. Ainsi, Dans une étude, nous avons découvert que le transfert adoptif de monocytes inflammatoires normaux dans des souris porteuses de tumeurs promeut la progression tumorale[188].néanmoins , les monocytes sont contribués à la progression et l'expansion tumorale via de leurs capacité de se différencier en TAM ou DC tolérogène. La suppression du facteur de transcription qui implique principalement dans le déroulement de ce processus de génération TAM à partir des monocytes(RBPJ) diminue la masse tumorale, ce qui pourrait offrir de nouvelles opportunités pour l'immunothérapie du cancer[189].il a été démontré dans un modèle murin de tumeur mammaire que les monocytes inflammatoires ensemencent continuellement les tumeurs et renouvellent tous les sous-ensembles de TAM [190]. Pour monocytes Ly6Clow il y 'a peu des données qui suggèrent leur possibilité de se différencier en TAM Contrairement aux monocytes inflammatoires. Dans la tumeur, par leur participation dans la surveillance du système vasculaire, ils peuvent être plutôt protecteurs. Ils se concentrent dans les métastases et bloque leur infiltration et leur prolifération dans le nouveau territoire tissulaire. Ces cellules dégradent les déchets tumoraux grâce au phagocytose, et déclenchent ainsi l'activation et le recrutement et des NK [191].Ils ont décrit une lignée de monocytes Ly6Clow caractérisée par l'expression du récepteur de l'angiopoïétine Tie2, très présente dans les tumeurs, et requise pour la vascularisation et la croissance de plusieurs modèles de tumeurs [192].

Après l'incrimination des monocytes Ly6Clow dans la médiation d'échappement de tumeur à la thérapie anti- angiogéniques dans une étude, le rôle bénéfique Ly6Clow dans le tumeur semble controversé. Chez l'homme et chez la souris, le recours à la thérapie anti-VEGFR2 contre la tumeur du colon accroît l'expression CX3CL1 sur le lieu tumoral, ce qui entraîne un

recrutement des monocytes Ly6Clow dans la tumeur. L'inhibition de la chimiokine, bloque l'infiltration de ces cellules et renforce l'inhibition de la croissance tumorale par la thérapie anti-VEGFR2 dans le modèle murin[193]. Il semble que les effets des monocytes Ly6Clow sont eux aussi paradoxaux puisqu'ils s'opposent contre la croissance tumorale et les métastases alors qu'ils impliquent à la résistance au certaines traitement anti-tumorales.

### **3.2) Rôle des macrophages dans la réponse anti-tumorale**

Les macrophages produisent de l'IL-12, l'IFN- $\gamma$  et ainsi que par leurs actions cytotoxiques bloque le développement des cancers. Cependant, il existe de nombreuses molécules dans l'environnement tumoral qui peut stimuler les macrophages immunosuppresseurs tels que la production de facteurs de croissance (VEGF) et de cytokines pro-tumorales (IL-10).

Les cellules phagocytaires contribuent à l'élimination des cellules apoptotiques ou nécrotiques par phagocytose, elle est considérée comme un processus obligatoire afin d'assurer l'homéostasie et le renouvellement tissulaire[194]. En revanche, le rôle de la phagocytose durant le processus tumoral, entre les réponses anti ou pro-tumorales n'est pas encore connu. L'ingestion de cellules apoptotiques mettant de la phosphatidylsérine par des macrophages induit la sécrétion de TGF- $\beta$  et de VEGF, ce qui favorise une suppression de l'inflammation et le renouvellement tissulaire[195].

Ces cellules ont les propriétés de faire la différence entre les cellules endommagées par l'intermédiaire des multiples moyens. Le récepteur CD47 est une molécule de surface cellulaire appartenant à la superfamille des immunoglobulines, ubiquitaire assure la transmission aux cellules immunitaires un message « don't eat me ».les cellules détériorés ou mourant cesse à exprimer cette protéine membranaire [196]. La fixation de glycoprotéine de SIRP- $\alpha$ , représentées par les cellules myéloïdes, à la molécule CD47 entraver la phagocytose et s'implique à l'établissement de l'homéostasie tissulaire. Elle a été découvert que CD47 s'expriment à des niveaux accrus dans les cellules malignes par rapport aux cellules normales, ce qui favorise son échappement à la surveillance du système immunitaire inné en évitant la phagocytose[197].

Les macrophages pro-inflammatoires produisent des cytokines pro-inflammatoires dans le lieu tumoral induisant ainsi l'activation et le recrutement des cellules NK, lymphocytes Th1 et des lymphocytes T cytotoxiques (CTL). Ces macrophages vont produire l'IL-12, ainsi elles vont sur-exprimer CHMII et des protéines membranaires de co-stimulation (CD40, CD80, CD86). Tous ces mécanismes sont important afin d'induire une meilleur stimulation antigénique et d'orienter la différenciation des lymphocytes en Th1.

Cependant, Les macrophages sont susceptibles d'engendrer la cytotoxicité immédiate via deux mécanismes. Le premier processus est lent qui peut se dérouler jusque trois jours, c'est la cytotoxicité des tumeurs générée par les macrophages (MTC). Il nécessite le contact direct aux cellules cibles, et vont libérer directement dans la cellule tumorale certaines substances (TNF $\alpha$ , protéases) ce qui va entrainer son destruction[198].le seconde voie c'est la ADCC, la partie constantes des immunoglobulines va être capte par les récepteurs des Fc exprimées par des macrophages ce qui favorise son activation, ainsi leurs destruction [199].

### **3.3) Le rôle pro-tumoral des macrophages**

La plupart des études cliniques ont montré qu'une densité accru de macrophages associés aux tumeurs (TAM) est corrélé au facteur de mauvais pronostique[200]. Par exemple, l'augmentation de nombre de TAM est associe avec un taux élevé de mortalité dans les cas de tumeurs du sein, des poumons, de la prostate, et du foie.

Des études clinique fréquents menées sur des modèles animaux ont aussi révélé que ces cellules renforcent la propagation et la dissémination tumorale. Des souris dépourvues en cellule macrophagique montrant une baisse de propagation tumorale, une nécrose important et des vaisseaux tumoraux structurellement déformés [201]. Dans un modèle de tumeur mammaire spontanée PyMT, Les souris déficientes en CSF-1 ont une régression de leur potentiel de la différenciation des macrophages et ainsi leur concentration dans les tumeurs. De plus, l'expression transgénique de CSF-1 entraine une intensification de prolifération tumoral [202].

Au niveau des régions hypoxique des tumeurs humaines Les TAM produisent du VEGF, ce qui induit l'angiogenèse locale et conduit au recrutement encore plus de ces cellules dans ces

sites[203]. Le VEGF-A est connu pour son participation de migration des macrophages vers des zones hypoxiques[204]. La concentration du VEGF-A dans ces régions intervient comme un chimio-attractant pour recrutement les monocytes et les macrophages[205]. cependant, le recrutement des macrophages dans des sites hypoxique est limite chez Les souris déficientes en VEGFR1 (récepteur du VEGF-A) car le migration des macrophages sur la zone tumoral est bloqué [206].

Les macrophages périvasculaires expriment fortement la protéine TIE2 et VEGFA, ce qui favorisent l'angiogènèse tumorale, la dissémination des cellules malignes [207].

Les macrophages capables exercent aussi des actions immunosuppressives. cela a été décrit dans un model humain de carcinome ovarien que les macrophages bloque la multiplication des lymphocytes T ainsi que leur production d'IFN $\gamma$  [208]. Les TAM peuvent s'implique à l'expulsion des CTL hors de la région tumorale, afin de les inhibent à établir leurs actions cytotoxiques[209].

les TAM ont le potentiel de synthétiser et de libérer des cytokines immunosuppressives telles que le TGF $\beta$  et l'IL-10 dans le microenvironnement tumoral [86]et ils sont participe dans l'anergie des lymphocytes grâce à l'expression des molécules récepteurs PD-1 et CTLA-4 en agissant sur le blocage les signaux de costimulation[210].

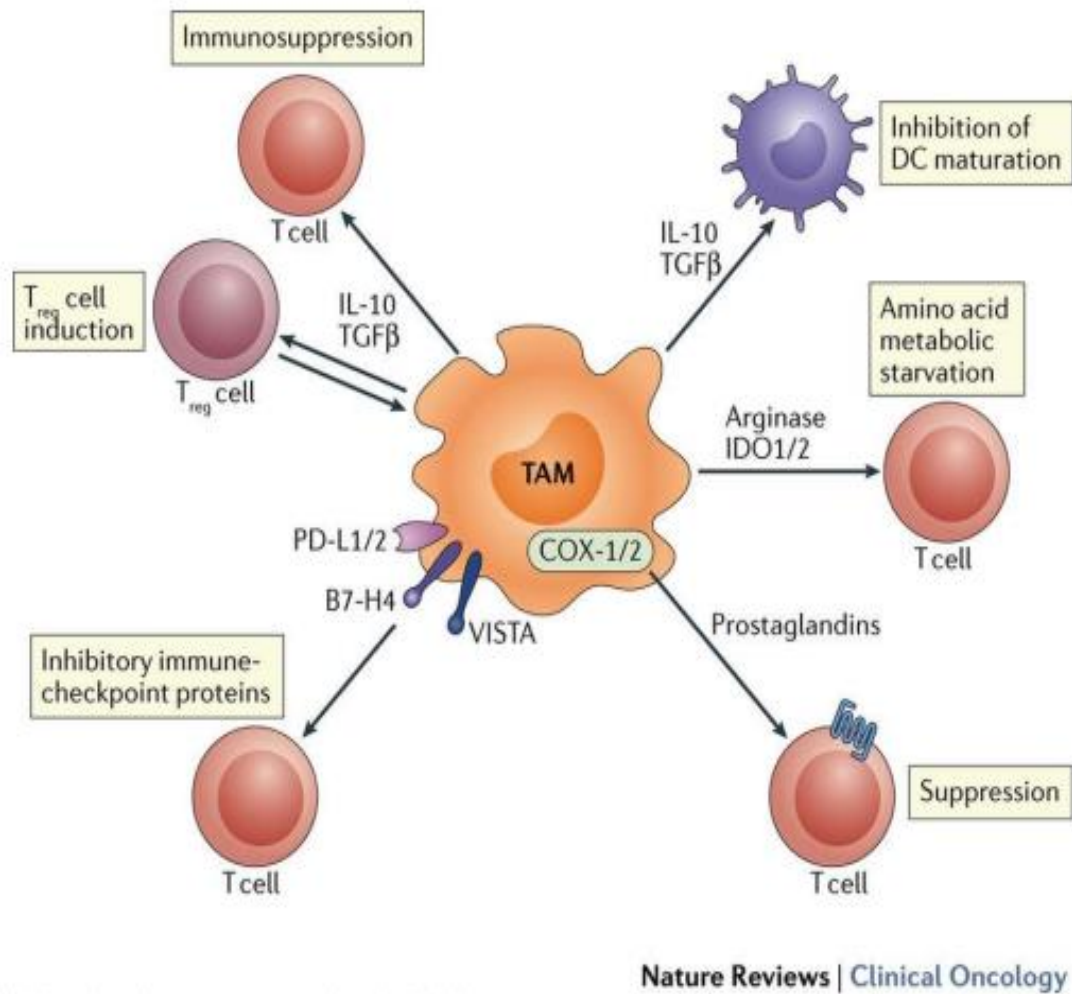


Figure 15 : les différentes fonctions immunosuppressives des TAM[211].

#### 4) Implication des macrophages dans l'invasion des cellules tumorales et les métastases

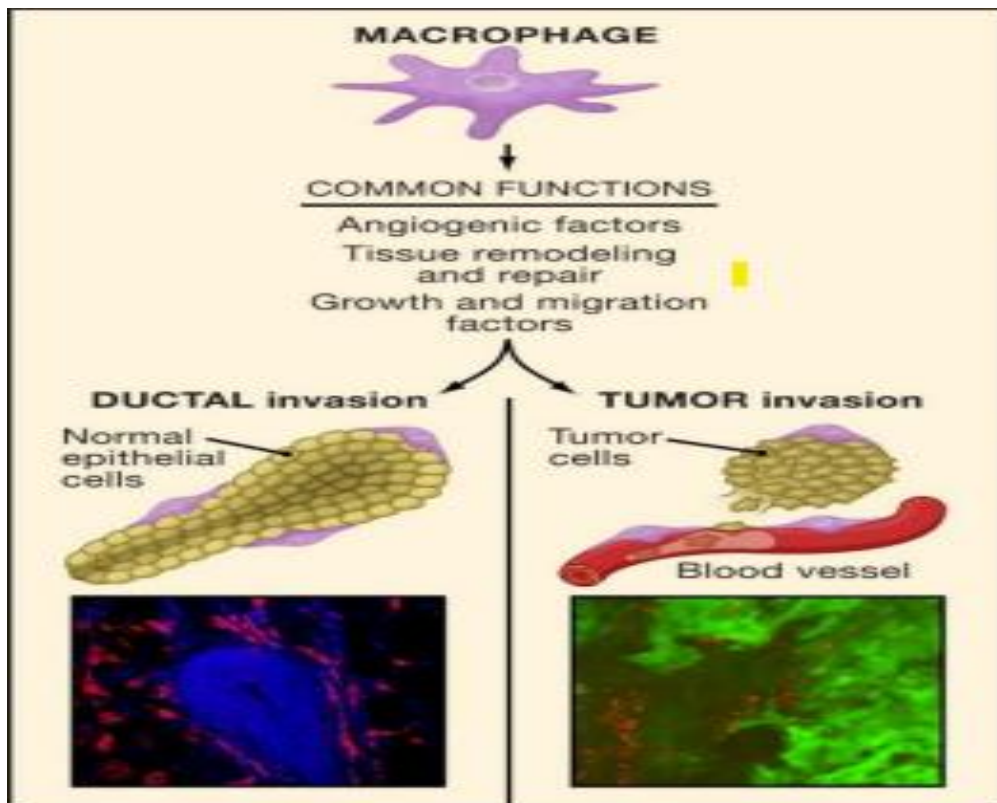
Au moins la moitié des patients développent des métastases détectables cliniquement au moment du découvert de leur cancer. Cependant le métastase constitue le principale facteur de décès des patients présentent de tumeurs solides. Les métastases se forment par un mécanisme complexe qui fait intervenir la pénétration des cellules tumorales dérivés de sa localisation primaire dans les territoires tissulaire environnants suivit de l'intravasation dans la circulation sanguine et lymphatique.

Les tumeurs primaires sont susceptibles à déclencher l'accumulation de progéniteurs hématopoïétiques sur des zones éloignées, ce qui entraîne la constitution des métastases[212].

Il a été montré l'implication des macrophages dans la migration et l'invasion de cellules tumorales en se basant sur le transfert des xénogreffes humaines de cellules cancéreuses de sein à des souris immunodéficientes ou sur le modèle de cancer de sein spontané PyMT[213]. Cependant le remodelage de la matrice par les macrophages favorise l'invasion tumorale et facilite ainsi le passage des cellules tumorales à travers des vaisseaux sanguins. Le blocage pharmacologique de l'EGFR entraîne une inhibition de ce processus de l'intravasation [214]. Le CXCL12 et l'héreguline s'interviennent à la co-migration des cellules tumorales et des macrophages. Ces molécules peuvent être générées par les fibroblastes ou les cellules tumorales et contribuent ainsi à la création des conditions favorables à l'invasion [215].

Les arguments cliniques montrent une corrélation entre la densité des macrophages et l'intensité des zones d'angiogenèse, définie par la présence des micro-vaisseaux, suggérant le rôle des macrophages dans ce processus[203]. En effet, les vaisseaux nouvellement formés, se caractérisent par des membranes minces, une importante perméabilité, ce qui favorise la libération des cellules tumorales. Les cellules tumorales sont mobilisées par les macrophages grâce à des interactions entre des récepteurs d'adhésion que disposent ces deux cellules[216]. Les macrophages sont associés à la colonisation et la survie des cellules tumorales dans la nouvelle zone tissulaire [217].

Les métastases induisent le recrutement des monocytes inflammatoires en libérant des molécules CCL2. Dans une étude, elles ont montré que le VEGF est également engagé dans la mobilisation et le recrutement des cellules myéloïdes car le blocage pharmacologique du VEGFR, s'oppose à leur recrutement et la formation des métastases[212].



**Figure 16 : certaines fonctions macrophagiques favorisent l'invasion tumorale [218].**

## **5) Implication des phagocytes mononucléés dans le traitement de cancer**

### **5.1 Les différents traitements anti-cancéreux**

Plus de 200 000 patients sont traités par La radiothérapie essentiellement pour des tumeurs du sein (38%), de la prostate (16%) ou de l'appareil respiratoires (9%). (Source : Institut National du Cancer). Malheureusement, parfois des rechutes a été observer avec ces thérapies conventionnelles ou sont confrontées à des mécanismes de résistance ce qui aggrave le pronostique des patients, en particulier dans les cancers inopérables. C'est la raison pour laquelle les chercheurs s'intéressent à approfondir leurs connaissances pour la compréhension des mécanismes biologiques de l'initiation et du développement des cancers s'en fondent sur des données immunologiques, génétiques, et environnementales dans le but à développer la médecine de précision.

Les immunothérapies et Les thérapies ciblées sont les principaux acteurs de la médecine de précision et sont maintenant appliqués dans différents types de pathologies malignes à savoir les cancers du sein, de l'appareil respiratoire, les lymphomes ou les mélanomes.

Les thérapies ciblées visent spécifiquement les cellules tumorales en inhibent leur prolifération ou l'expansion de la tumeur. Elles peuvent interférer sur le matériel génétique ou agissent sur des mécanismes du développement des cellules cancéreuses.

Les immunothérapies, ne ciblent pas directement le cancer. Leurs intérêts sont d'apporter un potentiel aux cellules immunitaires effectrices pour qu'elles détériorent les cellules tumorales et les rendre détectable au système immunitaire. En effet, différentes formes d'immunothérapie disponibles. Les plus utilisées en pratiques sont les anticorps monoclonaux qui inhibent les actions immunosuppressives comme le blocage de certaines molécules (CTLA-4, PD-1, PD-L1) mais d'autres anticorps disponibles qui visent différents cibles du système immunitaire. Les immunothérapies par processus d'injection des cellules visant à éduquer des cellules naïves (DC, lymphocyte T) pour qu'elles tuent les cellules cancéreuses ou stimulant une meilleure réponse adaptative et dernièrement la vaccination thérapeutique anti-cancéreuse.

Les thérapies anti-tumorales génèrent pour les patients souvent des effets indésirables. L'exemple qui est moins connu est l'activation du système immunitaire. Dans certaines situations, les cellules immunitaires effectrices sont induites et vont s'intervenir à la lyse tumorale en améliorant l'efficacité thérapeutiques. Dans d'autres cas, l'activation immunitaire va être néfaste pour les patients et va provoquer l'échec thérapeutiques qui se traduit par rechute.

la reconnaissance des éléments qui participent dans l'échec thérapeutique est essentiel pour améliorer la prise en charge par la mise en place des stratégies thérapeutiques combinées qui ciblent l'agent principal impliqués dans cet échec et la destruction de la tumeur.

L'identification et le ciblage des voies critiques qui améliorent l'efficacité thérapeutique en renforçant les réponses immunitaires anti-tumorales offrent un grand potentiel pour améliorer les résultats et avoir un impact sur la survie à long terme des patients. Les macrophages sont

des régulateurs clés des microenvironnements homéostatiques des tissus et des tumeurs. Par conséquent, les thérapies ayant un impact sur la recrutement et les fonction des macrophages se sont révélées prometteuses dans les modèles précliniques et sont maintenant évaluées en clinique[200].

**Tableau VII : les différentes voies des macrophages ciblés par la thérapie anti-tumorale [200].**

Pathway	Target <sup>a</sup>	Efficacy in Murine Models	Clinical Compounds	Clinical Trials in Solid Tumors <sup>b</sup>
Recruitment	CD11b	radiation, chemotherapy	rovelizumab	
	CSF-1R	single agent (GBM, PDAC), chemotherapy, radiation, angiogenesis inhibitors	PLX3397, AMG820 IMC-CS4/LY3022855, RG7155/RO5509554	NCT01596751 (O); NCT01444404 (C); NCT01349036 (O); NCT01004861 (O); NCT01346358 (O); NCT02265536 (O); NCT01494688 (O); NCT02323191 (O)
	CCL2	single agent (metastasis, PDAC)	carlumab	NCT00992186 (C); NCT01204996 (C)
	Neuropilin-1	angiogenesis inhibitors	MNRP1685A	NCT00747734 (C); NCT00954642 (C)
	ANG2	single agent (mammary), chemotherapy, angiogenesis inhibitors	nesvacumab	NCT01271972 (O); NCT01688960 (O)
Polarization	IL-4	single agent (metastasis), chemotherapy, radiation	pascolizumab	
	IL4R $\alpha$		dupilumab	
	IL-13	chemotherapy	lebrikizumab, tralokinumab, GSK679586,	
	Fc $\gamma$ R	chemotherapy	rituximab (CD20), ibrutinib (BTK), R788 (Syk)	
Function	IL-6		clazakizumab, olokizumab, siltuximab, sirukumab	NCT00433446 (C); NCT00385827 (C) NCT00841191 (C)
	IL-6R		tocilizumab, sarilumab	
	TNF- $\alpha$	mitogen-activated protein kinase inhibitors	adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab	
Activation	CD40	single agent (PDAC), chemotherapy	CP-870,893	NCT00711191 (C); NCT01456585 (C) NCT02157831 (C); NCT01008527 (O) NCT02225002 (C); NCT00607048 (C) NCT01103635 (O)

O, ongoing; C, completed.  
<sup>a</sup>Only targets with clinical compounds are listed.  
<sup>b</sup>Data obtained from <https://clinicaltrials.gov>.

## 5.2) Ciblage des éléments associés aux macrophages par des anticorps monoclonaux pour la destruction de tumeur.

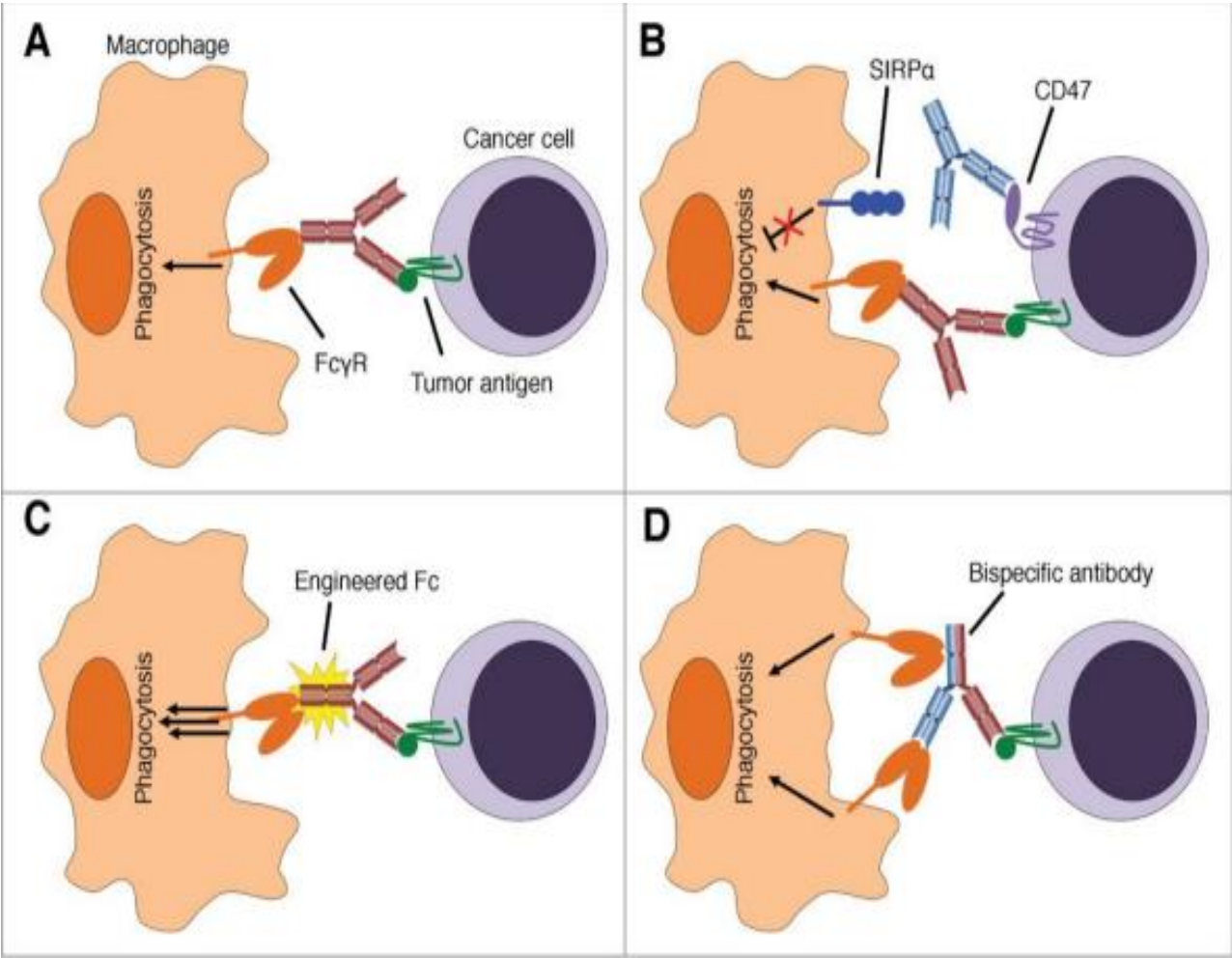
Une étude réalisée dans les années 1970 sur les myélomes a permis la découverte des anticorps monoclonaux. En 1984, Georges Köhler et César Milstein ont reçu un prix Nobel grâce à la mise au point d'une technique conduisant à la synthèse de ces anticorps. Le développement de la biotechnologie a permis l'amélioration de la qualité de ces anticorps pour optimiser la

reconnaissance et l'identification de l'antigène. Cette option thérapeutique base sur des anticorps monoclonaux sont souvent employées en association avec la chimiothérapie. Il existe actuellement des anticorps monoclonaux ciblent directement des protéines produites ou exprimées par les macrophages. Chez les souris qui ont transférés par des xénogreffes de cancer humaine, La neutralisation thérapeutique du CSF-1 diminuent le recrutement des macrophages [219]. Des souris portant des xénogreffes de cancer du sein humain chimio-résistant ont été traitées par un chimiothérapie combinée (CMF : cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile ),et par un anticorps anti-CSF-1 . L'anti-CSF-1 seul a retardé la croissance tumorale de 40 %. Il est important de noter qu'en association avec la chimiothérapie, l'anticorps anti-CSF-1 a inversé la chimiorésistance des xénogreffes, en supprimant le développement tumoral de 56 %, en entraînant une baisse d'expression des gènes de chimiorésistance (BRCP (breast cancer-related protein), MDR1 (multi drugresistancegene 1), GCS (glucosylceramidesynthase) et en prolongeant la survie de manière significative. Le traitement combiné à également réduit l'angiogenèse et le recrutement des macrophages. Ces études soutiennent le paradigme du blocage du CSF-1 dans le traitement des tumeurs solides et montrent que les anticorps anti-CSF-1 sont des agents thérapeutiques potentiels pour le traitement du cancer mammaire[220].

Dans un modèle de tumeur du pancréas traité avec une chimiothérapie anti-métabolique, parallèlement en cible par des anticorps monoclonaux de CCR2 ou CSF1R, ce qui va entraine une inhibition de la survie des TAM, amélioration de l'efficacité de la chimiothérapie, une inhibition des métastases et une augmentation des réponses du cellules immunitaires T anti-tumorales[221].

Les applications des anticorps monoclonaux a ciblé également la voie CD47-SIRP $\alpha$ , le développement de cette stratégie thérapeutique dirigée contre CD47 conduit à une amélioration de la phagocytose et diminuent fortement la prolifération des différents formes des cancers [197]. Les macrophages peuvent détruire les cellules cancéreuses via l'ADCC. Il est montré que la participation des macrophages est très intéressant dans l'amélioration de l'efficacité de

plusieurs anticorps ciblent différents catégories des molécules telles que CD20, CD38 ou HER2, lie à la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP) [222].



**Figure 17 : impact des anticorps monoclonaux (mAc) sur l'action cytotoxique des macrophages sur les cellules cancéreuses.**

## **V) Implication des phagocytes mononucléés dans l'athérosclérose**

### **5.1) L'athérosclérose : généralités**

#### **5.1.1) Définition de l'athérosclérose**

L'athérosclérose est une combinaison de divers altérations de la tunique intermédiaire des artères moyen et de gros calibre. C'est une accumulation localisée des lipides (principalement le cholestérol), des cellules inflammatoires, de matrice extracellulaire et finalement d'une thrombose, qui sera accompagnée d'une atteinte qualitative du média artérielle.

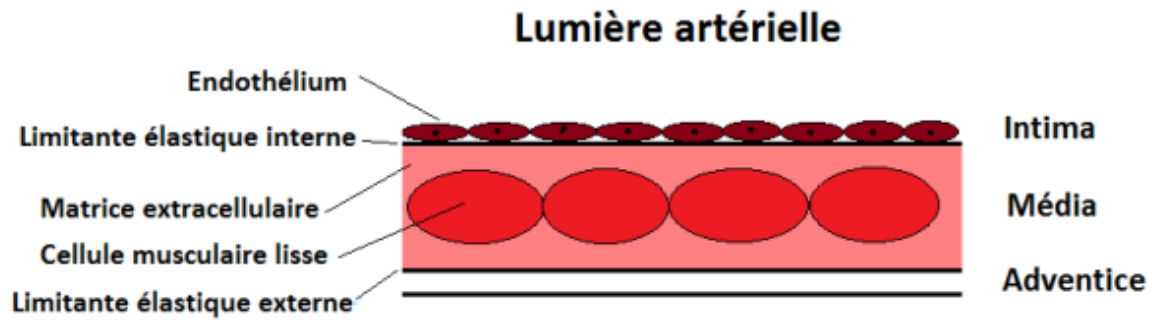
Dans les pays développés, les pathologies associées à l'athérosclérose représentent dans les pays développés la première cause de morbi-mortalité. Les taux les plus haut sont localisées en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest, cela est dû à des comportements alimentaires déséquilibrés et de la sédentarité, mais de nos jours c'est devenu un enjeu de santé publique mondiale

#### **5.1.2) La genèse de l'athérosclérose**

##### **5.1.2.1) La structure vasculaire**

L'athérosclérose est une lésion atteint le réseau vasculaires et plus particulièrement les artères. Le réseau sanguin permet le transport de l'oxygène, les nutriments et les déchets métabolique à travers du sang vers les différents organes.

Tous les vaisseaux se caractérisent par une même structure de base, mais on peut voir des différences au niveau de l'épaisseur des couches. Chaque vaisseau est constitué de trois couches qui sont: l'adventice, la média et l'intima.



**Figure 18 : structure artérielle[223].**

L'adventice est la tunique la plus externe: elle entoure les autres couches, assure l'intégrité des vaisseaux sanguins et ainsi leur protection. Elle est composée des fibres de collagène et des fibres élastiques. Quel que soit la nature des vaisseaux leur organisation est la même.

La média est la tunique intermédiaire, cette couche est composée de plusieurs fibres musculaires lisses qui sont délimitées par deux sous-couches des fibres élastiques ce qui explique leur importante épaisseur. Mais il existe des variations du point de vue quantitatif dans leur composition selon le type de vaisseaux sanguins. Pour une artère, afin de supporter la pression appliquée sur les parois artérielles lors de systole ventriculaire, il y'aura une augmentation de la composante élastique dans leur organisation structurale. Cependant le vieillissement des artères, provoque une diminution progressive dans la composante élastiques et entraînent ainsi une rigidification de la paroi artérielle.

L'intima est la tunique la plus fine et la plus profond, elle est en contact direct avec le sang. Elle est formée de l'endothélium vasculaire et du tissu conjonctif.

### **5.1.2.2) Le mécanisme athéromateux**

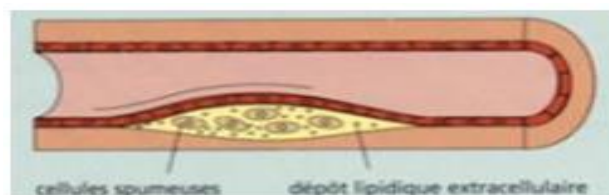
Évolution de L'athérosclérose s'étendent sur plusieurs dizaines d'années, mais des lésions primitives peut être apparaitre dès la première décennie de vie. Son développement est plus

favorable au niveau des ramifications artérielles. Il existe des régions préférentielles à son développement (coronaires, artères cérébrales et fémorales...)

On peut noter plusieurs stades marquent l'évolution de cette plaque : la strie lipidique, la plaque fibreuse puis la plaque compliquée.

La strie lipidique, est le premier stade déclenché par la rétention des lipides dans la paroi de l'artère induisant un épaissement de l'intima. La perturbation locale de la fonction endothéliale vont favoriser l'adhésion des monocytes circulants dans la paroi de l'artère.

au niveau de l'endothélium et de l'intima, Les LDL s'oxydent et vont stimuler le recrutement des monocytes. Les cellules musculaires lisses vont sécréter des facteurs de croissance qui vont induire la différenciation des monocytes en macrophages. La phagocytose accrue des molécules LDL entraîne la transformation des macrophages en cellules spumeuses. Ces lipoprotéines altérées présentent des effets toxiques sur l'endothélium vasculaire et favorisent la sécrétion par les macrophages de molécules chimiotactiques. Ensuite, ces cellules chargées en lipides vont coloniser l'intima. Les cellules spumeuses vont augmenter la perméabilité de l'endothélium par la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et donc la génération de nouvelles cellules spumeuses[224]. C'est l'accumulation de ces cellules qui forme la strie lipidique. En plus un dépôt lipidique extracellulaire pourra observer, qui va former en combinaison avec des lipides internes le noyau athéromateux de la plaque.



**Figure 19 : strie lipidique [225].**

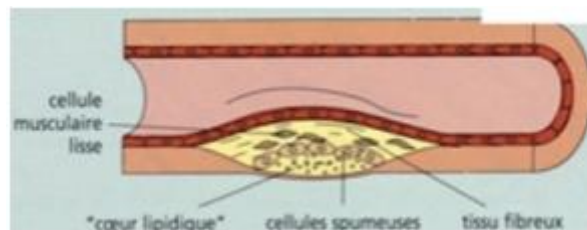
Le centre lipidique de la plaque est constitué du cholestérol estérifié déposés dans les cellules spumeuses et de cholestérol libre extracellulaire. La prolifération progressive de ce centre est liée au microenvironnement local. Il existe un système d'élimination du cholestérol au sein de

la paroi artérielle, mais en absence de correction des taux sériques de LDL, ce mécanisme est rapidement dépassé.

L'épaississement de la paroi vasculaire provient d'une multiplication cellulaire en produisant des fibres de collagène associé à des dépôts lipidiques composés principalement du cholestérol estérifié. Avec le temps, le cœur lipidique prolifère ce qui va diminuer progressivement la lumière vasculaire. En plus, les plaquettes ont tendance à s'adhérer à la zone endommagée ce qui participe à la diminution d'avantage de la lumière des vaisseaux. En outre, l'ulcération de plaque entraîne l'agrégation plaquettaire puis un accident vasculaire aigu. Ce qui va expliquer le lien étroit entre athérosclérose et thrombose.

La dyslipidémie mal contrôlée, favorise le passage de la plaque vers une plaque fibreuse composée de cellules spumeuses, d'un cœur lipidique, de cellules musculaires lisses provenant de la média, et de la matrice extracellulaire.

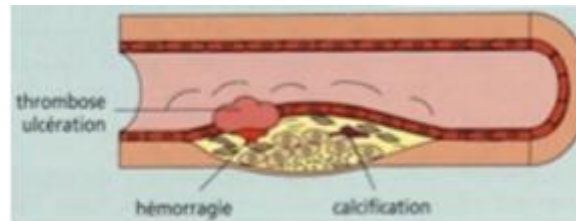
La chape fibreuse, est formée uniquement de cellules musculaires lisses et de la matrice extracellulaire.



**Figure 20 : la plaque fibreuse [225].**

Ce stade est caractérisé par la mobilisation de l'intima vers la média des cellules musculaires lisses. Ce phénomène est déclenché par la libération importante selon un mode autocrine de substances chimiotactiques. L'auto-prolifération cellulaire entraîne une hypertrophie cellulaire avec une synthèse massive des composés de matrice extracellulaire tels que : collagène, protéoglycanes, glycoprotéines et élastine. La combinaison de la multiplication cellulaire et de synthèse protéique qui induisent la fibrose et la prolifération du volume de la plaque.

Le stade suivant est la plaque compliquée, il se forme une calcification de la paroi vasculaire avec le recrutement des cellules inflammatoires voire d'un thrombus. A ce stade, en fonction de la composition de la plaque, on peut distinguer la plaque compliquée stable et de la plaque compliquée instable.



**Figure 21 : plaque compliquée[225].**

La plaque compliquée stable se caractérise par un nombre restreint des cellules inflammatoires, d'une chape fibreuse épaisse et le cœur lipidique sera réduit maintenant ainsi une certaine intégrité à la structure. Au contraire, une plaque instable est constituée de nombreuses cellules inflammatoires et une chape fibreuse très fine avec un volumineux cœur lipidique. Absorption de cholestérol et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires provoque l'amincissement progressif de la chape fibreuse.

En dernier lieu d'évolution c'est la plaque instable ou compliquée qui présente un réel danger, en quelques instants, elle pourra se rompre. Le passage en plaque compliquée est la conséquence des phénomènes inflammatoires locaux comme une calcification et la thrombose. On pourra noter ainsi nombreux facteurs déclenchant, comme un effort intense ou une poussée hypertensive, une apoptose des cellules musculaires lisses ou une libération de protéases par les macrophages[226].

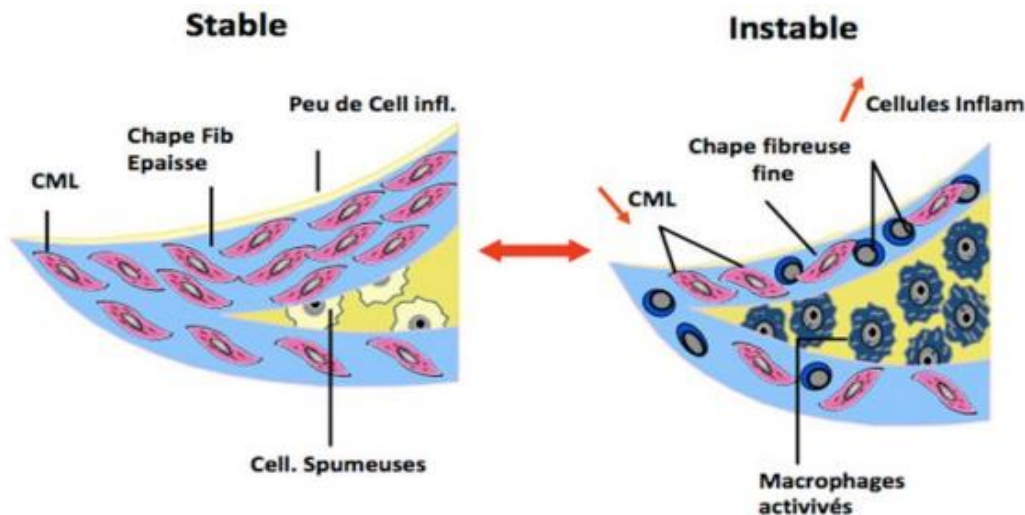


Figure 22 : comparaison de la plaque stable et instable [225].

### 5.1.3) Conséquences de la plaque et ses complications

L'augmentation du volume d'une plaque s'accompagne d'une augmentation de taille du vaisseau sanguins, ce qui maintient la taille normale de la lumière artérielle, ce processus a été décrit sous le terme de remodelage compensateur [227]. Toutefois, lorsque ce phénomène a atteint son maximum, toute prolifération de volume de la plaque retient sur la lumière artérielle et peut entraîner une sténose de la lumière artérielle (rétrécissement de la lumière). La sténose se traduit par l'ischémie, réduction de l'irrigation sanguine artérielle à un organe, et donc l'hypoxie. L'ischémie représente la symptomatologie clinique la plus fréquente de l'athérosclérose. Dans certains cas, la plaque athéromateuse va évoluer vers la formation d'anévrisme. L'anévrisme est une dilatation localisée de la paroi artérielle conduisant à la formation d'une poche, communiquant avec l'artère par l'intermédiaire d'une région rétrécie. Lorsqu'il se rompt, l'anévrisme provoque un éclatement de l'artère et une hémorragie interne pouvant engendrer rapidement la mort par compression d'organes vitaux[228]. Le phénomène de thrombose qui a la conséquence de la rupture de la chape fibreuse par la mise en contact les composants du cœur lipidique pro-coagulants et le sang avec ces protéines de coagulation. Lorsque le thrombus obstrue entièrement l'artère, cela entraîne à une ischémie aiguë du territoire d'aval. Aussi La formation d'un caillot sanguin peut conduire à la survenue d'embolie

athéromateuse, c'est à dire à la migration par la circulation sanguine des fragments de la plaque vers d'autres organes. Une fois se localise dans des petits vaisseaux, il s'immobilise et obstrue celui-ci.

#### **5.1.4) Facteurs de risque**

Les facteurs de risque de ont été définir à partir de l'observation de populations, en recherchant les éléments prédictifs de la survenue de pathologies associées à l'athérome.

Ils ont déterminé les facteurs de risque " modifiables " aux " non modifiables ". Les facteurs de risque non modifiables sont l'âge, le sexe, et les composants héréditaires (dyslipidémies héréditaires, cardiopathie ) [229]. Chez la femme l'athérome survient plus tardivement que chez l'homme en moyenne 8 à 10 ans après la ménopause. Mais à partir de 65 ans La fréquence de survenue est devenue pareille dans les deux sexes. Les facteurs de risque modifiables compris la dyslipidémie (souvent liée aux comportements alimentaires), diabète, l'hypertension artérielle, tabagisme, obésité viscérale). L'hypertension artérielle est un des facteurs de risque majeur de l'athérosclérose puisqu'elle augmente la tension de la paroi artérielle, ce qui provoque un dysfonctionnement d'endothélium vasculaire et le recrutement des monocytes circulants.

#### **5.2) Le rôle des différents types de macrophages dans l'athérosclérose**

Le site de la lésion athérosclérotique fournit un microenvironnement spécifique, enrichi en cellules activées, en lipoprotéines modifiées, et de facteurs pro-inflammatoires, ainsi que des cellules mourantes et apoptotiques. En conséquence, la population de macrophages situent dans le plaques d'athérosclérose est hétérogène [230]. Un nombre relativement important des macrophages pro-inflammatoires (correspondant au type M1) présente dans les lésions athérosclérotiques est bien connue [231]. Cependant, des macrophages alternativement activés ont également été détectés dans les plaques[232]. La progression des plaques d'athérome est associée à une augmentation des deux populations de macrophages, avec des cellules exprimant des marqueurs pro-inflammatoires distribuées préférentiellement dans les régions de l'épaulement qui sont plus sensibles à la rupture et les cellules portant des marqueurs

d'activation alternative situées dans l'adventice[233]. Il a été démontré que les macrophages anti-inflammatoires et alternativement activés sont présents dans les régions les plus stables des plaques et sont plus résistants à la formation des cellules spumeuses [234]. Par conséquent, les sous-types des macrophages pro et anti-inflammatoires peuvent refléter la progression/instabilité ou la régression de la plaque.

L'identification des différents types de macrophages dans les tissus humains reste difficile en raison de l'absence de marqueurs spécifiques et fiables. L'analyse immuno-histochimique de l'aorte humaine a démontré la présence du marqueur pro-inflammatoire TNF- $\alpha$  dans les lésions athérosclérotiques ainsi que dans les zones grossièrement normales[235]. Cependant, la quantité de TNF- $\alpha$  était augmentée dans les sites de lésions, ce qui a également été confirmé par une analyse quantitative par PCR du TNF- $\alpha$ . En même temps, les zones des lésions athérosclérotiques contenaient aussi des cellules exprimant CCL18, qui sont probablement des macrophages alternativement activés (M2-like). Une meilleure compréhension de polarisation des macrophages dans des conditions pro-athérosclérotiques a été obtenue en étudiant l'expression génétique des macrophages in vitro.

L'incubation des macrophages dérivés de monocytes humains avec des LDL athérogènes modifiées de façon multiple a entraîné une augmentation significative de l'accumulation du cholestérol intracellulaire, associée à une augmentation de l'expression du TNF- $\alpha$  et du CCL18[236].

Outre les macrophages pro- et anti-inflammatoires typiques, peuvent être classés en types M1 et M2 selon l'ancien modèle d'activation, les lésions athérosclérotiques humaines contiennent des phénotypes de macrophages spécifiques ayant des propriétés pro ou antiathérogènes (tableau VII). Par exemple, Des macrophages exprimant le CD163 ont pu être trouvés dans les plaques humaines hémorragiques[237]. Ces cellules sont responsables de la clairance de l'hémoglobine et jouent un rôle protecteur dans les lésions athérosclérotiques. Un autre sous-type des macrophages athéroprotecteurs présents chez l'homme est le Mhem. Ces cellules

expriment CD163, ainsi que le facteur de transcription activateur 1 (ATF1) dépendant de l'hème, qui induit l'expression de l'hème oxygénase 1 et du récepteur X du foie (LXR-)  $\beta$ .

Macrophages Mhem participent à la clairance de l'hémoglobine via la phagocytose des érythrocytes et induit un efflux accru de cholestérol en raison de l'expression des gènes LXR- $\beta$ -dépendants LXR- $\alpha$  et ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1) [238]. Ces cellules produisent de l'IL-10 et de l'apolipoprotéine E [238].

Des macrophages M4 récemment décrits peuvent avoir des propriétés pro-athérogènes et joue un rôle dans la formation de plaques instables en produisant de la MMP12 et en favorisant la déstabilisation de la chape fibreuse de la plaque [239].

**Tableau VIII : Phénotypes des macrophages détectés chez l'homme et la souris, ainsi que leur rôle dans l'athérosclérose[236].**

Phenotype	Induction	Markers	Secreted molecules	Functions	Role in atherosclerosis
M1 (human, mouse)	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , LPS, and other TRL-mediated stimuli	IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-23, TNF- $\alpha$ , CXCL9, CXCL10, and CXCL11	IL-6, IL-10 (low), IL-12 (high), IL-23, TNF- $\alpha$ , iNOS, and ROS	Th1 response, antitumor	Plaque progression, maintaining inflammatory response
M2a (human, mouse)	IL-4, IL-13	Human: MR, IL1RN Mouse: Arg-1, FIZZ1, and Yml/2	IL-10, TGF- $\beta$ , CCL17, and CCL22	Tissue repair and remodelling	
M2b (human, mouse)	IL-1 $\beta$ , LPS	IL-10 (high), IL-12 (low)	IL-6, IL-10 (high), IL-12 (low), and TNF- $\alpha$	Immune regulatory functions	Enriched in regressing plaques in humans and mice
M2c (human, mouse)	IL-10, TGF- $\beta$ , and glucocorticoids	Human: MR Mouse: Arg-1	IL-10, TGF- $\beta$ , and PTX3	Phagocytosis, apoptotic cell clearance	
M2d (mouse)	TLR + A <sub>2</sub> R ligands	IL-12 (low), TNF- $\alpha$ (low)	IL-10, VEGF, and iNOS	Angiogenesis	Present in murine plaques
M4 (human)	CXCL4	MR, MMP7, and S100A8	IL-6, TNF- $\alpha$ , and MMP12	Weak phagocytosis	Minimal foam cell formation, potentially proatherogenic
Mox	Oxidized LDL	HMOX-1, Nrf2, Srxn1, and Txnrd1	IL-1 $\beta$ , IL-10	Weak phagocytosis	Proatherogenic properties in mice
HA-mac (human)	Haemoglobin/haptoglobin	CD163 (high), HLA-DR (low)	HMOX-1	Haemoglobin clearance	Atheroprotective
M (Hb) (human)	Haemoglobin/haptoglobin	MR, CD163	ABCA1, ABCG1, and LXR $\alpha$		Cholesterol efflux, atheroprotective
Mhem (human, mouse)	Heme	ATF1, CD163	LXR $\beta$	Erythrocyte phagocytosis	Atheroprotective

### 5.3) Différence individuelle dans l'activation des macrophages et l'analyse du transcriptome

#### 5.3.1) Prédisposition individuelle dans l'activation des macrophages

Comme mentionné ci-dessus, les macrophages humains sont caractérisés par une grande diversité phénotypique, les monocytes peuvent avoir une capacité inégale à se polariser en différents phénotypes de macrophages, ce qui peut être pertinent pour le déclenchement et la progression de l'athérosclérose. Il est important d'évaluer la susceptibilité des monocytes circulants à la polarisation pro- ou anti-inflammatoire. À cette fin, des monocytes ont été isolés

à partir du sang total des donneurs sains, des sujets apparemment sains avec une prédisposition à l'athérosclérose, et des patients présentant une athérosclérose subclinique évaluée par échographie à haute résolution des artères carotides. Des microbilles magnétiques CD14-positives ont été utilisées pour obtenir une population pure des monocytes. Les cellules ont été stimulées par des facteurs pro-inflammatoires (IFN- $\gamma$ ) ou anti-inflammatoires (IL-4) [240].

Dans ce modèle expérimental simplifié, la production de TNF- $\alpha$  et de CCL18 a été utilisée comme marqueur de l'activité pro- et anti-inflammatoire, respectivement, correspondant à la polarisation M1 et M2 des macrophages définis par le modèle expérimental simplifié.

Cette approche a révélé une différence individuelle remarquable dans la prédisposition des monocytes à l'activation[241]. Cependant, cette diversité n'était pas corrélée à la présence ou à l'absence d'athérosclérose subclinique chez les sujets de l'étude.

### **5.3.2) L'analyse du transcriptome**

L'analyse du transcriptome est un outil moderne et puissant pour l'étude de l'activation et de la fonction des monocytes/macrophages[242]. Elle fournit un ensemble des données sur les gènes spécifiques impliqués dans les différentes étapes de l'activation des macrophages.

Une analyse détaillée de l'activation des macrophages réalisée récemment [243], a exploré les changements dans la transcription des gènes induits par 28 stimuli différents ou leurs combinaisons. L'étude a identifié 49 ensembles des gènes avec une induction transcriptionnelle similaire qui s'activent dans les macrophages en réponse à divers stimuli. d'autres études sont cependant nécessaires pour comprendre les mécanismes complexes de l'activation des macrophages in vivo[244].

**Tableau IX : Liste des gènes de macrophages dont l'activité change lors de l'accumulation de cholestérol intracellulaire[245].**

Gene	Molécule	Functions
FCGBP	Fc fragment of IgG binding protein	Immune response
SI00A8	SI00 calcium binding protein A8	Immune response, migration, cell body formation
ITLN1	Intelectin 1 (galactofuranose binding)	Pathogen metabolism
NCOR2	Nuclear receptor corepressor 2	Immune response
TPPP3	Tubulin polymerization-promoting protein family member 3	Cell body formation
AKR1C1	Aldo-keto reductase family 1, member C1	Immune response
FAM65A	Family with sequence similarity 65, member A	Cell body formation
HECTD2	HECT domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2	Metabolism
RD3	Retinal degeneration 3	Nerve features
TNFSF18	Tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 18	Immune response, migration
NEURL3	Neuralized E3 ubiquitin protein ligase 3	Metabolism
CD209	CD209 molecule	Immune response, migration, dendritic cell features
STRIP2	Striatin interacting protein 2	Cell body formation
CCL4L2	Chemokine (C-C motif) ligand 4-like 2	Migration
TJP2	Tight junction protein 2	Migration
SPON2	Spondin 2, extracellular matrix protein	Migration
LICAM	L1 cell adhesion molecule	Migration
ARHGEF16	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 16	Migration
NES	Nestin	Cell body formation, nerve features
F3	Coagulation factor III (thromboplastin, tissue factor)	Migration
GALNT5	Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 5	Metabolism
MT1E	Metallothionein 1E	Metabolism
COQ2	Coenzyme Q2 4-hydroxybenzoate polyprenyltransferase	Metabolism
TRIM54	Tripartite motif containing 54	Cell body formation
ANKRD63	Ankyrin repeat domain 63	Cell body formation
CCL24	Chemokine (C-C motif) ligand 24	Immune response, migration
HIVEP3	Human immunodeficiency virus type 1 enhancer binding protein 3	Immune response
NETO2	Neuropilin (NRP) and tolloid- (TLL-) like 2	Nerve features
CCL4	Chemokine (C-C motif) ligand 4	Immune response, migration
ACPP	Acid phosphatase, prostate	Metabolism
STARD4	StAR-related lipid transfer (START) domain containing 4	Metabolism
RANBP10	RAN binding protein 10	Cell body formation
ROBO2	Roundabout guidance receptor 2	Migration, nerve features
CHL1	Cell adhesion molecule L1-like	Migration, nerve features
RARA	Retinoic acid receptor, alpha	Negative regulation of interferon-gamma production; positive regulation of interleukin-4 production, immune response
SLC16A9	Solute carrier family 16, member 9	Metabolism
HTR2A	5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A, G-protein-coupled	Nerve features
BCAR1	Breast cancer antiestrogen resistance 1	Migration
OR6K3	Olfactory receptor, family 6, subfamily K, member 3	Nerve features
CYP7B1	Cytochrome P450, family 7, subfamily B, polypeptide 1	Metabolism

Une étude récente a révélé une association entre les mutations du gène mitochondrial et la susceptibilité des monocytes à l'activation [246]. Au moins trois mutations hétéroplasmiques de L'ADNmt, G14459A, A1555G et G12315A, associées au développement de l'athérosclérose chez l'homme sont corrélées à une activation pro-inflammatoire facilitée des monocytes

circulants. En outre, deux mutations homoplasmiques, A1811G et G9477A, tendent à être corrélées avec le degré de susceptibilité des monocytes à l'activation. Il est possible que le dysfonctionnement mitochondrial causée par des mutations de l'ADNmt active la clairance autophagique et contribue au développement de l'état inflammatoire chronique, qui joue également un rôle dans le développement de l'athérosclérose[245]. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'importance du génome mitochondrial pour la fonction du système monocyte/macrophage.

#### **5.4) Effet des lipides sur l'activation macrophagique :**

Les LDL sont la principale source d'accumulation des lipides dans la paroi artérielle au cours du développement des lésions athérosclérotiques. Des études *in vitro* ont montré que l'accumulation du cholestérol intracellulaire n'est pas causée par les LDL natives mais par les LDL modifiées athérogènes. Contrairement aux LDL natives, les particules de LDL modifiées suivent une voie métabolique différente, étant principalement internalisées par une phagocytose non régulée. Les macrophages, avec leur système phagocytaire bien développé, sont susceptibles de jouer un rôle clé dans ce processus[247].

Il a été démontré que les LDL natives et modifiées favorisent la polarisation pro-inflammatoire des macrophages. Une étude récente sur des macrophages dérivés du monocytes a montré que l'incubation avec des LDL entraînait une augmentation de l'expression des molécules pro-inflammatoires TNF- $\alpha$  et IL-6, et une diminution de l'expression de CD206 et CD200R qui sont typiques des macrophages anti-inflammatoires (M2) [248]. Les macrophages reconnaissent les LDL modifiées au moyen des TLR et des récepteurs scavenger. Par exemple, le CD36, un récepteur scavenger, peut reconnaître les LDL oxydées et s'associer avec les TLR, ce qui déclenche une signalisation pro-inflammatoire[249]. Ce qui favorise la polarisation des macrophages vers le phénotype pro-inflammatoire. L'activation des TLR s'accompagne de la protéines kinases C et Syk, l'activation de la NADPH oxydase 2 (gp91/Nox2) et d'une production accrue de ROS[250]. En conséquence, les macrophages augmentent la production des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1 $\beta$ , et de la chimiokine CCL5. En outre, les LDL oxydées peuvent induire l'activation de l'inflammasome par le biais de la signalisation

CD36[251]. L'exposition à des LDL oxydés peut également inciter les macrophages activés de manière alternative à modifier leur phénotype en un phénotype pro-inflammatoire par le biais d'une modification de l'expression des gènes pro- et anti-inflammatoires[252].

Chez les souris, où un type spécifique de macrophages Mox a été décrit, les phospholipides oxydés peuvent induire une transformation des phénotypes des macrophages pro et anti-inflammatoires en Mox par l'activation de Nrf2, qui favorise l'expression d'un certain nombre de gènes antioxydants [253]. Bien que la signalisation Nrf2 ait certaines propriétés protectrices dans l'athérosclérose, sa régulation à la hausse conduit à l'activation de l'inflammasome, qui rend les macrophages Mox proathérogène [254]. L'activation de l'inflammasome dans les macrophages peut résulter la phagocytose de cristaux du cholestérol qui peuvent endommager le système lysosomal[255]. Les esters de cholestérol présents dans le noyau lipidique de la plaque peuvent stimuler les macrophages et favoriser la réponse inflammatoire et la formation des cellules spumeuses[256]. L'activité pro-inflammatoire des différents esters de cholestérol peut être médiée par différentes voies de signalisation; par exemple, le 7-cétocholestéryl-9-carboxynonanoate a été démontré pouractiver la voie NF- $\kappa$ B [257] et la signalisation de la MAP kinase par le linoléate de cholestéryle[258]. Une autre classe pro-inflammatoire des dérivés du cholestérol présents dans les plaques d'athérome est l'oxysterol. Dans les macrophages, l'oxystérol peut induire l'expression du monocyte chimioattractant-1 (MCP1) pro-inflammatoire et du récepteur scavenger CD36 [259]. L'expression de CD36 est également stimulée par les esters de cholestérol oxydés [260]. Ce récepteur scavenger joue un rôle important dans l'athérogénèse, car sa régulation à la baisse expression par la stimulation des intégrines  $\alpha$ M $\beta$ 2empêche la formation de macrophages pro-inflammatoires et de cellules et de cellules spumeuses [261].

Hydrolyse des lipoprotéines médiée par les phospholipases, entraînant la libération de phospholipides et d'acides gras libres. Ces produits contribuent largement à l'accumulation de lipides dans la paroi artérielle et à la progression de la plaque. Il a été démontré que les LDL traitées à la phospholipase A2 augmentaient la sécrétion de TNF- $\alpha$  et IL-6 pro-inflammatoires par les macrophages et stimulait la formation de cellules spumeuses [262]. Les signaux pro-

inflammatoires des phospholipides et des acides gras sont médiée par le récepteur G2A couplé à la protéine G, qui joue un rôle important dans la pathogenèse de la maladie[263].

Les acides gras saturés favorisent le phénotype pro-inflammatoire par le biais de la signalisation TLR-NF- $\kappa$ B [264]. Les acides gras polyinsaturés (AGPI) ont des propriétés protectrices bien connues dans l'athérosclérose expliquées par leurs effets anti-inflammatoires sur les macrophages[264]. L'acide linoléique conjugué a réduit l'expression de gènes pro-inflammatoires tels que NF- $\kappa$ B, CCL2, MMP9, la phospholipase 2 et la cyclooxygénase 2 dans les macrophages médiés par des récepteur  $\gamma$  activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR $\gamma$ ) et ont inhibé la progression de l'athérosclérose chez la souris. Les AGPI peuvent également entraver les effets proathérosclérotiques des acides gras saturés, tels que l'expression induite par le palmitate du récepteur 1 des LDL oxydés (LOX1), et de la protéine de liaison aux acides gras [265].

Les lipoprotéines de haute densité (HDL) ont des fonctions athéroprotectrices en stimulant l'efflux et le catabolisme du cholestérol [266]. Une diminution des niveaux relatifs de HDL par rapport aux LDL est observée chez les patients atteints d'athérosclérose.

L'effet protecteur des HDL est en partie médié par son activité anti-inflammatoire : la normalisation des taux sériques de HDL chez les souris athéroscléreuses a entraîné une diminution du nombre de macrophages pro-inflammatoires dans les lésions et une augmentation des marqueurs des macrophages M2 CD163, Arg1 et du facteur de transcription FIZZ1 [267]. Une autre étude a démontré que le HDL inhibait la polarisation pro-inflammatoire des macrophages, évaluée par les gènes des marqueurs tels que TNF- $\alpha$ , IL-6 et CCL2, ainsi que des marqueurs de surface, mais n'a pas stimulé l'activation alternative des macrophages vers le phénotype anti-inflammatoire[268].

La modulation des phénotypes pro- et anti-inflammatoires des macrophages par les lipides peut être considérée comme un point potentiel d'intervention thérapeutique pour le traitement de l'athérosclérose.

#### **4.5) Formation des cellules spumeuses**

L'accumulation intracellulaire de lipides est l'un des événements précoces du développement de l'athérosclérose. La formation des cellules spumeuses à partir de macrophages est associée à la baisse de l'expression du récepteur LDL, qui permet à ces cellules d'internaliser les lipoprotéines contenant de l'apoB. Les LDL modifiées, qui sont internalisées, sont la principale source d'accumulation de cholestérol dans les cellules spumeuses, comme l'ont démontré des études *in vitro* [269]. L'oxydation est la modification athérogène des LDL la plus étudiée. Il a été suggéré qu'un stress oxydatif accru pouvait expliquer la formation de LDL oxydées athérogènes et que la particule modifiée peut déclencher le développement de la réponse immunitaire et induire une accumulation de lipides dans la paroi artérielle [270]. L'étude de la composition des LDL dans le plasma sanguin de patients atteints d'athérosclérose a révélé différents types de modification de LDL, notamment la désialylation, la glycation, l'acquisition d'une charge électrique négative et la formation de complexes[271].

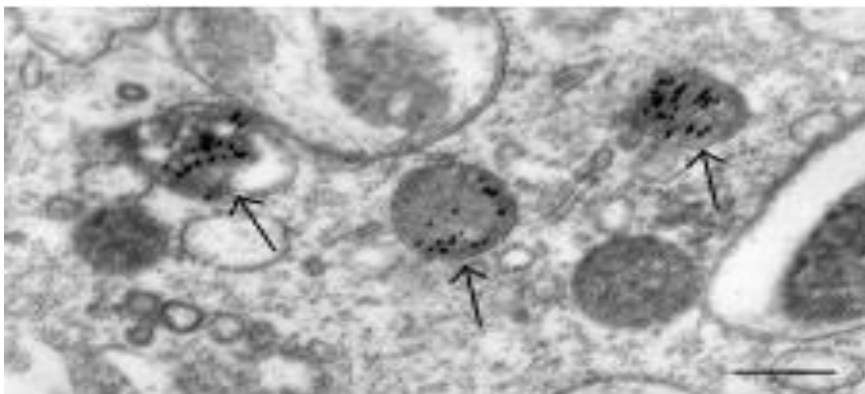
La formation de complexes rend les particules de LDL modifiées particulièrement athérogènes. Après avoir pénétré dans la couche sous-endothéliale de la paroi artérielle, les LDL modifiées peuvent s'associer aux molécules de protéoglycanes, ce qui augmente son temps de séjour et favorise l'accumulation de lipides dans les cellules de la paroi artérielle.

Les LDL modifiées peuvent être reconnues par les macrophages par l'intermédiaire de récepteurs scavenger qui jouent un rôle important dans le développement de l'athérosclérose[272]. Les récepteurs scavenger des macrophages comprennent SR-A1, le récepteur des macrophages à structure collagénique (MARCO, ou SR-A2), CD36, SRB1, LOX1, le récepteur scavenger exprimé par les cellules endothéliales 1 (SREC1). SR-PSOX, ou CXCL16, qui reconnaît la phosphatidylsérine et les LDL oxydés[273]. Des études *in vitro* ont montré que la dégradation des LDL modifiées (acétylées ou oxydées) par les macrophages est médiée principalement par SR-A1 et CD36 [269]. La déficience de ces récepteurs a partiellement inhibé la formation de cellules spumeuses chez les souris *Apoe*<sup>-/-</sup>, ce qui suggère que d'autres mécanismes d'absorption des LDL existent dans les macrophages [274]. De grandes quantités de LDL natives qui peuvent être observées dans les conditions

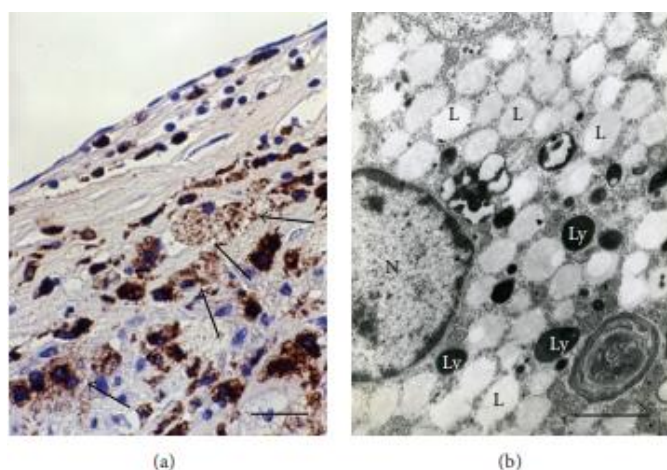
hyperlipidémiques des plaques en croissance peuvent également contribuer à la formation de cellules spumeuses en étant internalisées par pinocytose[275].

L'analyse ultra-structurale de macrophages incubés avec des LDL modifiées dans des expériences *in vitro* a montré l'accumulation de LDL dans les lysosomes (Figures 21 et 22). Des études biochimiques ont révélé que, après l'internalisation, les particules de LDL sont dégradées dans les compartiments lysosomaux en cholestérol libre et en acides gras, et que le cholestérol libre est transporté vers le réticulum endoplasmique (RE), où il est réestérifié par l'acétylcoenzyme A:cholestérol acétyltransférase 1 (ACAT1) [239], [276].

L'accumulation de cholestérol dans les membranes du RE conduit à son estérification défectueuse par l'ACAT1 et un stockage encore plus important. Le stress du RE associé au stockage du cholestérol dans les macrophages contribue également à la progression de la maladie en augmentant l'apoptose dans les plaques en progression[277]. L'augmentation de mort cellulaire et l'altération de la clairance des cellules mourantes entraînent la formation d'un noyau nécrotique dans les plaques d'athérosclérose avancées.



**Figure 23 :La présence de LDL modifiées, marquées avec des particules d'or (flèches) dans les lysosomes des macrophages visualises dans une expérience *in vitro* [245].**



**Figure 24 : Cellules spumeuses d'origine macrophagique dans une lésion athérosclérotique de l'aorte humaine (a, b).**

(a) Cellules CD68+ (marron), dont certaines présentent un aspect typique de cellule spumeuse (flèches). Immunohistochimie ; technique de la peroxydase-anti-peroxydase (PAP) ; contre-coloration avec de l'hématoxyline de Mayer. (b) Un grand nombre d'inclusions lipidiques ("gouttelettes lipidiques") (L) qui remplissent pratiquement tout le cytoplasme dans une cellule spumeuse d'une plaque d'athérosclérose humaine. Ly : lysosome ; N : noyau. TEM. Barres d'échelle = 100  $\mu\text{m}$  (a) et 2  $\mu\text{m}$  (b).[245].

Afin d'évaluer l'impact de l'accumulation de cholestérol induite par les LDL modifiées sur l'expression des gènes dans les macrophages, une étude du transcriptome des macrophages incubés avec des LDL oxydées, acétylées et désialylées. L'incubation avec des LDL éditées a modifié l'activité de quarante gènes codant pour des molécules aux fonctions connues (Tableau 3). Il est à noter que la plupart de ces gènes (26 sur 40) peuvent être liés à la fonction d'immunité innée. Cette observation suggère que l'accumulation de cholestérol induite par les LDL dans les macrophages déclenche une réponse immunitaire. Des recherches supplémentaires devraient expliquer le lien entre l'accumulation intracellulaire de lipides et l'inflammation chronique dans les lésions athérosclérotiques.

L'augmentation de l'efflux lipidique pourrait être une option thérapeutique puissante pour le traitement de l'athérosclérose. Plusieurs protéines facilitent l'efflux de lipides dans les macrophages, notamment ABCA1 et ABCG1 [278]. Elles sont les médiateurs de l'efflux de

lipides vers les particules de HDL,et sont induit par l'augmentation du taux de cholestérol cellulaire détectée par les récepteurs X du foie (LXR).Leur activation a également des effets anti-inflammatoires[279]. Il a été démontré que l'activation des LXR dans des macrophages murins dépourvus d'ABCA1/G1 avait un fort effet anti-athérosclérotique, réduisant la surface et la complexité des lésions par la réduction de l'inflammation[280].

L'option thérapeutique consistant à activer les LXR pour le traitement de l'athérosclérose est actuellement à l'étude. Un autre mécanisme d'élimination du cholestérol des cellules est la lipophagie, qui est un type particulier d'autophagie [281]. Des études sur le modèle de souris athéroscléreuse ont démontré le rôle protecteur de l'autophagie par la régulation de l'inflammation dans l'athérosclérose [282].

## Conclusion

Les phagocytes mononucléés forment une famille de cellules douées d'une plasticité et une variété fonctionnelle remarquables. Ils contribuent au maintien de l'homéostasie de l'organisme, en participant par la suppression des facteurs d'agression et aussi la réparation des lésions tissulaires. Ils s'occupent aussi, un rôle primordial dans les deux grandes catégories de réponses immunitaires, innées et adaptatives, qui sont étroitement intriquées. Du fait de leur diversité fonctionnelle, les phagocytes mononucléés sont associés aux nombreuses situations pathologiques : maladies inflammatoires, athérosclérose, le développement tumoral

De nombreuses études mettent en évidence la contribution des phagocytes mononucléés dans le développement tumoral en stimulant une prolifération cellulaire, en améliorant l'angiogenèse et l'invasion tissulaire.

Les macrophages sont des régulateurs clés des microenvironnements homéostatiques des tissus et des tumeurs. Par conséquent, les thérapies ayant un impact sur le recrutement et les fonctions des macrophages se sont révélées prometteuses dans les modèles précliniques et sont maintenant évaluées en clinique

Les macrophages jouent un rôle central dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Ils participent activement à l'absorption des LDL et à l'accumulation des lipides dans la paroi artérielle en devenant des cellules spumeuses. La population des macrophages est hétérogène et se compose de plusieurs sous-types de cellules. Qui se différencient par leurs fonctions et leurs profils d'expression génétique. Les macrophages pro-inflammatoires sont impliqués dans l'initiation et la progression de la plaque, tandis que les macrophages anti-inflammatoires participent à la stabilisation de la plaque. Les Monocytes et les macrophages isolés à partir du sang des sujets sains et des patients atteints d'athérosclérose peuvent accumuler des lipides lors de l'incubation avec des LDL athérogènes et peuvent être utilisés pour créer des modèles cellulaires pour l'évaluation des substances anti-athérosclérotiques potentielles.

Il est intéressant de noter que les monocytes et les macrophages isolés du sang ont montré une importante variabilité inter-individuelle, qui pourrait être expliquée par une régulation

génétique différente et des antécédents antérieurs. Compte tenu de l'importance et de la variété des fonctions des macrophages dans l'athérosclérose, ces cellules sont considérées comme une cible thérapeutique intéressante. Les études futures devraient se concentrer sur une recherche plus approfondie sur les rôles des différents macrophages dans l'athérosclérose.

La connaissance des principes généraux de la physiologie de ces cellules ainsi que leur mécanisme physiopathologique peuvent être considérés comme un point potentiel d'intervention thérapeutique pour le traitement de ces pathologies.

## **Résumé**

**Titre :** Physiologie et physiopathologie du système de phagocytes mononucléés et dendritiques

**Auteur :** JNAH Mohamed

**Rapporteur :** BENKIRANE Souad

Le système de phagocytes mononucléés et dendritiques participe aux défenses immunitaires innées et adaptatives en exerçant au moins quatre fonctions essentielles : (1) avertir le système immunitaire de la présence d'éléments étrangers (2) capturer et présenter aux lymphocytes T les fragments peptidiques provenant des éléments étrangers, (3) participer à la suppression de ces éléments étrangers, (4) intervenir à la réparation des lésions tissulaires causés par les réponses immunitaires. Aussi, Ils sont contribués au maintien de l'homéostasie tissulaire. Ces cellules sont caractérisées par une très grande plasticité qui a pu rendre complexe la définition de sous-populations distinctes ou d'états d'activation spécifiques. La caractérisation d'un nombre accru des marqueurs de différenciation et l'étude du transcriptome de ces populations ont permis de les définir avec une plus grande objectivité. Du fait de leur diversité fonctionnelle, les phagocytes mononucléés sont associés aux nombreuses situations pathologiques : syndrome d'activation macrophagique, athérosclérose, le développement tumoral ...

L'objectif de ce travail est de mettre les points sur la physiologie et la physiopathologie du système de phagocytes mononucléés et dendritiques.

La connaissance des principes généraux de la physiologie de ces cellules ainsi que leur mécanisme physiopathologique peuvent être considérées comme un point potentiel d'intervention thérapeutique pour le traitement de ces pathologies.

**Mots-clés :** phagocyte, physiologie, plasticité, physiopathologie

## **Abstract**

**Title:** Physiology and pathophysiology of the mononucleate and dendritic phagocyte system.

**Author:** JNAH Mohamed.

**Rapporteur:** BENKIRANE Souad.

The mononuclear and dendritic phagocyte system participates in innate and adaptive immune defenses by performing at least four essential functions: (1) warning the immune system of the presence of foreign elements (2) capturing and presenting peptide fragments from foreign elements to T cells, (3) participating in the removal of these foreign elements, (4) intervening in the repair of tissue damage caused by immune responses. Also, they are involved in the maintenance of tissue homeostasis. These cells are characterized by a very high plasticity which could make the definition of distinct subpopulations or specific activation states complex. The characterizations of an increased number of differentiation markers and the study of the transcriptome of these populations have allowed to define them with greater objectivity. Due to their functional diversity, mononuclear phagocytes are associated with many pathological situations: macrophagic activation syndrome, atherosclerosis, tumor development ...

The objective of this work is to clarify the physiology and pathophysiology of the mononuclear and dendritic phagocytic system.

The knowledge of the general principles of the physiology of these cells as well as their physiopathological mechanism can be considered as a potential point of therapeutic intervention for the treatment of these pathologies.

**Keywords :** phagocyte, physiology, plasticity, physiopathology.

## ملخص

**العنوان:** الفيسيولوجيا والفيسيولوجيا المرضية لنظام البلعميات أحادية النواة و الخلايا التغصنية.

**الكاتب :** جناح محمد

**المشرف :** بنكيران سعاد

يساهم نظام البلعميات أحادية النواة والخلايا التغصنية في الدفاعات المناعية الطبيعية والمكتسبة من خلال أداء أربع وظائف أساسية على الأقل: (1) تنبيه الجهاز المناعي إلى وجود عناصر أجنبية (2) التقاط شظايا ببتييد العناصر الأجنبية وعرضها على اللمفاويات T، (3) المشاركة في القضاء على هذه العناصر الأجنبية، (4) التدخل في إصلاح تلف الأنسجة الناجم عن الاستجابات المناعية. كما أنها تساهم في الحفاظ على توازن الأنسجة. تتميز هذه الخلايا بمرونة عالية جدا، وهذا ما يعقد تحديد فئاتها الفرعية. وقد أتاح توصيف عدد متزايد من مؤشرات التنوع، والتحديد الجيني لهذه الأنواع تعريفهم بموضوعية أكبر. ونظرا لتنوعها الوظيفي، ترتبط البلعميات أحادية النواة بالعديد من الحالات المرضية: متلازمة التنشيط البلعمي، تصلب الشرايين، تطور الأورام...

والهدف من هذا العمل هو توضيح فيسيولوجيا والفيسيولوجيا المرضية لنظام البلعميات أحادية النواة و الخلايا التغصنية. يمكن اعتبار معرفة المبادئ العامة لفيزيولوجيا هذه الخلايا وآلياتها الفسيولوجية المرضية نقطة محتملة للتدخل العلاجي لمعالجة هذه الأمراض.

**الكلمات المفتاح:** البلعمة، الفيسيولوجيا ، المرونة، فيسيولوجيا الأمراض

## Référence :

- [1] “van Furth R, Langevoort HL, Schaberg A. Mononuclear phagocytes in human pathology – Proposal for an approach to improved classification. In: van Furth R, editor. Mononuclear phagocytes in immunity, infection and pathology. Oxford, Blackwell Scientific Publications; 1975, p. 1-15.”
- [2] “Whitelaw DM, Batho HF. Kinetics of monocytes. In: van Furth R, editor. Mononuclear phagocytes in immunity, infection and pathology. Oxford, Blackwell Scientific Publications; 1975, p. 175-188.”
- [3] “van Furth R, Sluiter W. Distribution of blood monocytes between a marginating and a circulating pool. *J Exp Med* 1986; 163, 474-479.”
- [4] “Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell* 2001; 106: 255-258.”
- [5] “Szabolcs P, Park K-D, Reese M, Marti L, Broadwater G, Kurtzberg J. Absolute values of dendritic cell subsets in bone marrow, cord blood and peripheral blood enumerated by a novel method. *Stem Cells* 2003; 21:296-303.”
- [6] “Merad M, MG Manz. Dendritic cell homeostasis. *Blood* 2009; 113:3418-3427.”
- [7] J. L. Steven, “Metchnikoff on the Comparative Pathology of Inflammation \*Leçons sur la Pathologie Comparée de l’Inflammation, Faites à l’Institut Pasteur en Avril et Mai, 1891, par Élie Metchnikoff, Chef de Service à l’Institut Pasteur. Paris: G. Masson. 1892.” *Glasg. Med. J.*, vol. 38, no. 3, pp. 195–205, Sep. 1892.
- [8] “Aschoff, L. (1924) *Ergebn inn, Med. Kinderheilk*, 26, 1.”
- [9] “Maximow, A. (1927) *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. Vol. 2, Part I: Bindegewebe und blutbildende Gewebe, Berlin, Springer.”
- [10] “Thomas, J. A. (1949) *Rev. Hemat.*, 4, 639.”

- [11] R. van Furth, Z. A. Cohn, J. G. Hirsch, J. H. Humphrey, W. G. Spector, and H. L. Langevoort, "The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes, and their precursor cells," *Bull. World Health Organ.*, vol. 46, no. 6, pp. 845–852, 1972.
- [12] D. E. Mosier, "A Requirement for Two Cell Types for Antibody Formation in vitro," *Science*, vol. 158, no. 3808, pp. 1573–1575, Dec. 1967, doi: 10.1126/science.158.3808.1573.
- [13] R. M. Steinman and Z. A. Cohn, "IDENTIFICATION OF A NOVEL CELL TYPE IN PERIPHERAL LYMPHOID ORGANS OF MICE," *J. Exp. Med.*, vol. 137, no. 5, pp. 1142–1162, May 1973, doi: 10.1084/jem.137.5.1142.
- [14] E. Cornet, J.-P. Perol, and X. Troussard, "Performance evaluation and relevance of the CellaVision™ DM96 system in routine analysis and in patients with malignant hematological diseases," *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 30, no. 6, pp. 536–542, 2008, doi: 10.1111/j.1751-553X.2007.00996.x.
- [15] "Annu. Rev. Immunol. 2009. 27:669–92 First published online as a Review in Advance on January 8, 2009 The Annual Review of Immunology is online at [immunol.annualreviews.org](http://immunol.annualreviews.org) This article's doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132557."
- [16] J. Gardais, "Le monocyte, élément du système des phagocytes mononucléés: morphologie, physiologie, pathologie," *Rev. Médecine Interne*, vol. 2, no. 4, pp. 403–412, Dec. 1981, doi: 10.1016/S0248-8663(81)80046-X.
- [17] "Loos H, Blok-Schut B, Kipp B, van Doorn R, Meerhof L. Size distribution, electronic recognition, and counting of human blood monocytes. *Blood* 1976; 48:743-753."
- [18] "Figdor CG, Bont WS, Touw I, de Roos J, Roosnek EE, de Vries JE (1982) Isolation of functionally different human monocyte."
- [19] "Rabinovitch, M. (1968) *Semin. Hemat.*, 5, 134."
- [20] "Rabinovitch, M. (1970) Phagocytic recognition. In: Furth, R. van, ed., *Mononuclearphagocytes*, Oxford, Blackwell, p. 299."

- [21] “Rabinovitch, M. (1967) *J. Cell. Biol.*, 35, 108A (abstract).”
- [22] “Le système phagocytaire mononucléaire: nouvelle classification des macrophages, des monocytes et de leurs cellules souches R. VAN FURTH,<sup>1</sup> Z. A. COHN,<sup>2</sup> J. G. HIRSCH,<sup>3</sup> J. H. HUMPHREY,<sup>3</sup> W. G. SPECTOR<sup>4</sup> & H. L. LANGEVOORT<sup>5</sup>.”
- [23] “Fraser I, Hughes D, Gordon S . Divalent cation-independent macrophage adhesion inhibited by monoclonal antibody to murine scavenger receptor. *Nature* 1993; 364: 346-346.”
- [24] “Perfetto SP, Chattopadhyay PK, Roederer M. Seventeen-colour flow cytometry: unravelling the immune system. *Nature Rev Immunol* 4: 648-655.”
- [25] “Grage-Griebenow E, Flad H-D, Ernst M. Heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets. *J Leuko cyte Biol* 2001; 69:11-2.”
- [26] “Ambarus CA, Krausz S, van Eijk M, Hamann J, Radstake TRDJ, Reedquist KA, Tak PP, Baeten DLP. Systematic validation of specific phenotypic markers for in vitro polarized human macrophages. *J Immunol Methods* 2012; 375: 196-206.”
- [27] “Wang J-CE, Kobie JJ, Zhang L, Cochran M, Mosmann TR, Ritchlin CT, Quataert SA. A 11-color flow cytometric assay for identifying, phenotyping, and assessing endocytic ability of peripheral blood dendritic cell subsets in a single platform. *J Immunol Methods* 2009; 341: 106-116.”
- [28] “Pierre Bongrand. *PHYSIOLOGIE DES CELLULES MONOCYTAIRES, MACROPHAGIQUES ET DENDRITIQUES*. 2014, [ff10.1016/S1155-1984\(13\)60100-4](https://doi.org/10.1016/S1155-1984(13)60100-4).”
- [29] “Yakubenko VP, Lishko VK, Lam SCT, Ugarova TP. A molecular basis for integrin  $\alpha$ M $\beta$ 2 ligand binding promiscuity. *J Biol chem* 2002; 277:48635-48642.”
- [30] “Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002; 111: 927-930.”

- [31] “Murphy K, Travers P, Walport M. Janeway’s Immunobiology. New York: Garland Science. 7e Edition 2008.”
- [32] S. H. Robbins *et al.*, “Novel insights into the relationships between dendritic cell subsets in human and mouse revealed by genome-wide expression profiling,” *Genome Biol.*, vol. 9, no. 1, p. R17, 2008, doi: 10.1186/gb-2008-9-1-r17.
- [33] S. H. Robbins *et al.*, “Novel insights into the relationships between dendritic cell subsets in human and mouse revealed by genome-wide expression profiling,” *Genome Biol.*, vol. 9, no. 1, Jan. 2008, doi: 10.1186/gb-2008-9-1-r17.
- [34] “Galvao V, Miranda JGV, Andrade RFS, Andrade Jr JS, Gallos LK, Makse Ha. Modularity map of the network of human differentiation. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107:5750-5755.”
- [35] “Fogg DK, Sibon C, Miled C, Jung S, Aucouturier P, et al. 2006. A clonogenic bone marrow progenitor specific for macrophages and dendritic cells. Science 311:83–87.”
- [36] K. Akashi, D. Traver, T. Miyamoto, and I. L. Weissman, “A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages,” *Nature*, vol. 404, no. 6774, pp. 193–197, Mar. 2000, doi: 10.1038/35004599.
- [37] C. Varol *et al.*, “Monocytes give rise to mucosal, but not splenic, conventional dendritic cells,” *J. Exp. Med.*, vol. 204, no. 1, pp. 171–180, Jan. 2007, doi: 10.1084/jem.20061011.
- [38] C. Varol *et al.*, “Monocytes give rise to mucosal, but not splenic, conventional dendritic cells,” *J. Exp. Med.*, vol. 204, no. 1, pp. 171–180, Dec. 2006, doi: 10.1084/jem.20061011.
- [39] C. Waskow *et al.*, “The receptor tyrosine kinase Flt3 is required for dendritic cell development in peripheral lymphoid tissues,” *Nat. Immunol.*, vol. 9, no. 6, pp. 676–683, Jun. 2008, doi: 10.1038/ni.1615.

- [40] S. Naik *et al.*, “Development of plasmacytoid and conventional dendritic cell subtypes from single precursor cells derived in vitro and in vivo,” *Nat. Immunol.*, vol. 8, pp. 1217–26, Dec. 2007, doi: 10.1038/ni1522.
- [41] “Dai XM, Ryan GR, Hapel AJ, Dominguez MG, Russell RG, et al. 2002. Targeted disruption of the mouse colony-stimulating factor 1 receptor gene results in osteopetrosis, mononuclear phagocyte deficiency, increased primitive progenitor cell frequencies, and reproductive defects. *Blood* 99:111–20.”
- [42] “Ryan GR, Dai XM, Dominguez MG, Tong W, Chuan F, et al. 2001. Rescue of the colony-stimulating factor 1 (CSF-1)-nullizygous mouse (Csf1(op)/Csf1(op)) phenotype with a CSF-1 transgene and identification of sites of.”
- [43] R. T. Sasmono *et al.*, “A macrophage colony-stimulating factor receptor–green fluorescent protein transgene is expressed throughout the mononuclear phagocyte system of the mouse,” *Blood*, vol. 101, no. 3, pp. 1155–1163, Feb. 2003, doi: 10.1182/blood-2002-02-0569.
- [44] C. W. Rettenmier and M. F. Roussel, “Differential processing of colony-stimulating factor 1 precursors encoded by two human cDNAs,” *Mol. Cell. Biol.*, vol. 8, no. 11, pp. 5026–5034, Nov. 1988, doi: 10.1128/mcb.8.11.5026-5034.1988.
- [45] H. Lin *et al.*, “Discovery of a cytokine and its receptor by functional screening of the extracellular proteome,” *Science*, vol. 320, no. 5877, pp. 807–811, May 2008, doi: 10.1126/science.1154370.
- [46] “Kabashima K, Banks TA, Ansel KM, Lu TT, Ware CF, Cyster JG. 2005. Intrinsic lymphotoxin- $\beta$  receptor requirement for homeostasis of lymphoid tissue dendritic cells. *Immunity* 22:439–50.”
- [47] “McKenna HJ, Stocking KL, Miller RE, Brasel K, De Smedt T, Maraskovsky E, Maliszewski CR, Lynch DH, Smith J, Pulendran B, Roux ER, Teepe M, Lyman SD and

Peschon JJ. (2000) Mice lacking flt3 ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor cells, dendritic cells, and natural killer cells. *Blood* 95, 3489-97.”

[48] “Waskow C, Liu K, Darrasse-Jeze G, Guermonprez P, Ginhoux F, et al. 2008. The receptor tyrosine kinase Flt3 is required for dendritic cell development in peripheral lymphoid tissues. *Nat. Immunol.* 9:676–83.”

[49] B. Pulendran *et al.*, “Flt3-ligand and granulocyte colony-stimulating factor mobilize distinct human dendritic cell subsets in vivo,” *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 165, no. 1, pp. 566–572, Jul. 2000, doi: 10.4049/jimmunol.165.1.566.

[50] “Iwasaki H, Akashi K. 2007. Myeloid lineage commitment from the hematopoietic stem cell. *Immunity* 26:726–40.”

[51] C. Nerlov and T. Graf, “PU.1 induces myeloid lineage commitment in multipotent hematopoietic progenitors,” *Genes Dev.*, vol. 12, no. 15, pp. 2403–2412, Aug. 1998.

[52] J. C. Walsh *et al.*, “Cooperative and Antagonistic Interplay between PU.1 and GATA-2 in the Specification of Myeloid Cell Fates,” *Immunity*, vol. 17, no. 5, pp. 665–676, Nov. 2002, doi: 10.1016/S1074-7613(02)00452-1.

[53] A. Dakic, D. Metcalf, L. Di Rago, S. Mifsud, L. Wu, and S. L. Nutt, “PU.1 regulates the commitment of adult hematopoietic progenitors and restricts granulopoiesis,” *J. Exp. Med.*, vol. 201, no. 9, pp. 1487–1502, May 2005, doi: 10.1084/jem.20050075.

[54] R. Dahl *et al.*, “Regulation of macrophage and neutrophil cell fates by the PU.1:C/EBP $\alpha$  ratio and granulocyte colony-stimulating factor,” *Nat. Immunol.*, vol. 4, no. 10, pp. 1029–1036, Oct. 2003, doi: 10.1038/ni973.

[55] T. Tamura, T. Nagamura-Inoue, Z. Shmeltzer, T. Kuwata, and K. Ozato, “ICSBP Directs Bipotential Myeloid Progenitor Cells to Differentiate into Mature Macrophages,” *Immunity*, vol. 13, no. 2, pp. 155–165, Aug. 2000, doi: 10.1016/S1074-7613(00)00016-9.

- [56] D. Meraro *et al.*, “Protein-protein and DNA-protein interactions affect the activity of lymphoid-specific IFN regulatory factors,” *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 163, no. 12, pp. 6468–6478, Dec. 1999.
- [57] W. Y. Kim *et al.*, “Mutual activation of Ets-1 and AML1 DNA binding by direct interaction of their autoinhibitory domains,” *EMBO J.*, vol. 18, no. 6, pp. 1609–1620, Mar. 1999, doi: 10.1093/emboj/18.6.1609.
- [58] “Hegde SP, Zhao J, Ashmun RA, Shapiro LH. 1999. c-Maf induces monocytic differentiation and apoptosis in bipotent myelo.”
- [59] S. R. Krutzik *et al.*, “TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells,” *Nat. Med.*, vol. 11, no. 6, pp. 653–660, Jun. 2005, doi: 10.1038/nm1246.
- [60] “Passlick, B., Flieger, D., and Ziegler-Heitbrock, H.W. (1989). Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood. *Blood* 74, 2527-2534.”
- [61] R. I. Connor, L. Shen, and M. W. Fanger, “Evaluation of the antibody-dependent cytotoxic capabilities of individual human monocytes. Role of Fc gamma RI and Fc gamma RII and the effects of cytokines at the single cell level,” *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 145, no. 5, pp. 1483–1489, Sep. 1990.
- [62] B. Thaler *et al.*, “Differential in vivo activation of monocyte subsets during low-grade inflammation through experimental endotoxemia in humans,” *Sci. Rep.*, vol. 6, no. 1, p. 30162, Sep. 2016, doi: 10.1038/srep30162.
- [63] M. N. Saleh *et al.*, “CD16+ monocytes in patients with cancer: spontaneous elevation and pharmacologic induction by recombinant human macrophage colony-stimulating factor,” *Blood*, vol. 85, no. 10, pp. 2910–2917, May 1995.

- [64] “Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in Sepsis and Systemic Lupus Erythematosus. | Sigma-Aldrich.” <https://www.sigmaaldrich.com/MA/fr/tech-docs/paper/629017> (accessed Nov. 23, 2021).
- [65] A. A. Patel *et al.*, “The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation,” *J. Exp. Med.*, vol. 214, no. 7, pp. 1913–1923, Jul. 2017, doi: 10.1084/jem.20170355.
- [66] A. M. Zawada *et al.*, “SuperSAGE evidence for CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes as a third monocyte subset,” *Blood*, vol. 118, no. 12, pp. e50–e61, Sep. 2011, doi: 10.1182/blood-2011-01-326827.
- [67] “Geissmann F, Jung S, Littman DR. 2003. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity* 19:71–82.”
- [68] “Serbina NV, Pamer EG. 2006. Monocyte emigration from bone marrow during bacterial infection requires signals mediated by chemokine receptor CCR2. *Nat. Immunol.* 7:311–17.”
- [69] “Ginhoux F, Tacke F, Angeli V, Bogunovic M, Loubreau M, et al. 2006. Langerhans cells arise from monocytes in vivo. *Nat. Immunol.* 7:265–73.”
- [70] “Varol C, Landsman L, Fogg DK, Greenshtein L, Gildor B, et al. 2007. Monocytes give rise to mucosal, but not splenic, conventional dendritic cells. *J. Exp. Med.* 204:171–80.”
- [71] “Pauline Hamon. Etude de la dynamique des phagocytes mononucléés au cours du processus inflammatoire. *Immunologie*. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français. ffNNT : 2017PA066435f.”
- [72] Y. Lavin and M. Merad, “Macrophages: gatekeepers of tissue integrity,” *Cancer Immunol. Res.*, vol. 1, no. 4, pp. 201–209, Oct. 2013, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0117.
- [73] M. Kohyama *et al.*, “Role for Spi-C in the development of red pulp macrophages and splenic iron homeostasis,” *Nature*, vol. 457, no. 7227, pp. 318–321, Jan. 2009, doi: 10.1038/nature07472.

- [74] A. Nakamura *et al.*, “Transcription repressor Bach2 is required for pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage function,” *J. Exp. Med.*, vol. 210, no. 11, pp. 2191–2204, Oct. 2013, doi: 10.1084/jem.20130028.
- [75] “287.pdf.” Accessed: Nov. 24, 2021. [Online]. Available: <https://rupress.org/jem/article-pdf/176/1/287/1102739/287.pdf>
- [76] T. Krausgruber *et al.*, “IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses,” *Nat. Immunol.*, vol. 12, no. 3, pp. 231–238, Mar. 2011, doi: 10.1038/ni.1990.
- [77] F. O. Martinez and S. Gordon, “The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment,” *F1000Prime Rep.*, vol. 6, p. 13, Mar. 2014, doi: 10.12703/P6-13.
- [78] S. Gordon, “Alternative activation of macrophages,” *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 3, no. 1, pp. 23–35, Jan. 2003, doi: 10.1038/nri978.
- [79] A. Mantovani, A. Sica, S. Sozzani, P. Allavena, A. Vecchi, and M. Locati, “The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization,” *Trends Immunol.*, vol. 25, no. 12, pp. 677–686, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.it.2004.09.015.
- [80] “F. O. Martinez, A. Sica, A. Mantovani, and M. Locati, ‘Macrophage activation and polarization,’ *Frontiers in Bio science*, vol. 13, no. 2, p.”
- [81] “G. Zizzo, B. A. Hilliard, M. Monestier, and P. L. Cohen, ‘Efficient clearance of early apoptotic cells by human macrophages requires M2c polarization and MerTK induction,’ *The Journal of Immunology*, vol. 189, no. 7, pp. 3508–3520, 2012.”
- [82] “C. J. Ferrante, G. Pinhal-Enfield, G. Elson *et al.*, ‘The adenosine dependent angiogenic switch of macrophages to an M2-like phenotype is independent of interleukin-4 receptor alpha (IL 4R $\alpha$ ) signaling,’ *Inflammation*, vol. 36, no. 4, pp. 921–931, 20.”
- [83] X.-F. Zheng *et al.*, “Lipopolysaccharide-Induced M2 to M1 Macrophage Transformation for IL-12p70 Production Is Blocked by *Candida albicans* Mediated Up-

Regulation of EB13 Expression,” *PLoS ONE*, vol. 8, no. 5, p. e63967, May 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0063967.

[84] “Mellman I, Steinman RM: Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell* 2001, 106:255-258.”

[85] “wasaki A, Medzhitov R: Toll-like receptor control of the adaptive immune response.”

[86] “Lin, E.Y., and Pollard, J.W. (2004). Macrophages: modulators of breast cancer progression. *Novartis Found Symp* 256, 158-168; discussion 168-172, 259-169.”

[87] “Serbina NV, Salazar-Mather TP, Biron CA, Kuziel WA, Pamer EG: TNF/iNOS-Producing Dendritic Cells Mediate Innate Immune Defense against Bacterial Infection. *Immunity* 2003, 19:59-70.”

[88] “Shortman K, Liu YJ: Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nature Rev Immunol* 2002, 2:151-161.”

[89] “Heath WR, Belz GT, Behrens GMN, Smith CM, Forehan SP, Parish IA, Davey GM, Wilson NS, Carbone FR, Villadangos JA. Cross-presentation, dendritic cell subsets, and the generation of immunity to cellular antigens. *Immunol Rev* 2004; 199:9-26.”

[90] “Liu YJ: IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol* 2005, 23:275-306.”

[91] “Shigematsu H, Reizis B, Iwasaki H, Mizuno S, Hu D, Traver D, Leder P, Sakaguchi N, Akashi K: Plasmacytoid dendritic cells activate lymphoid-specific genetic programs irrespective of their cellular origin. *Immunity* 200.”

[92] “Ito T, Kanzler H, Duramad O, Cao W, Liu YJ: Specialization, kinetics, and repertoire of type 1 interferon responses by human plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2006, 107:2423-2431.”

- [93] C. S. Chen, M. Mrksich, S. Huang, G. M. Whitesides, and D. E. Ingber, “Geometric control of cell life and death,” *Science*, vol. 276, no. 5317, pp. 1425–1428, May 1997, doi: 10.1126/science.276.5317.1425.
- [94] “1101.pdf.” Accessed: Dec. 05, 2021. [Online]. Available: <https://rupress.org/jem/article-pdf/156/4/1101/1092866/1101.pdf>
- [95] S. P. Palecek, J. C. Loftus, M. H. Ginsberg, D. A. Lauffenburger, and A. F. Horwitz, “Integrin-ligand binding properties govern cell migration speed through cell-substratum adhesiveness,” *Nature*, vol. 385, no. 6616, pp. 537–540, Feb. 1997, doi: 10.1038/385537a0.
- [96] R. A and H. Ak, “Anomalous preferences of cultured macrophages for hydrophobic and roughened substrata,” *J. Cell Sci.*, vol. 50, Aug. 1981, Accessed: Dec. 04, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7033247/>
- [97] “Article in Clinical Hemorheology and Microcirculation · February 2005 DOI: 10.1016/B978-012369392-1/50008-5 · Source: PubMed.”
- [98] A. F. Williams and A. Barclay, “The immunoglobulin superfamily--domains for cell surface recognition.,” *Annu. Rev. Immunol.*, 1988, doi: 10.1146/ANNUREV.IY.06.040188.002121.
- [99] “116210.1-20201218131517-covered-e0fd13ba177f913fd3156f593ead4cfd.pdf.” Accessed: Dec. 07, 2021. [Online]. Available: <https://dm5migu4zj3pb.cloudfront.net/manuscripts/116000/116210/cache/116210.1-20201218131517-covered-e0fd13ba177f913fd3156f593ead4cfd.pdf>
- [100] T. Yoshimura, N. Yuhki, S. K. Moore, E. Appella, M. I. Lerman, and E. J. Leonard, “Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). Full-length cDNA cloning, expression in mitogen-stimulated blood mononuclear leukocytes, and sequence similarity to mouse competence gene JE,” *FEBS Lett.*, vol. 244, no. 2, pp. 487–493, Feb. 1989, doi: 10.1016/0014-5793(89)80590-3.

- [101] S. Mahalingam and G. Karupiah, “Chemokines and chemokine receptors in infectious diseases,” *Immunol. Cell Biol.*, vol. 77, no. 6, pp. 469–475, 1999, doi: 10.1046/j.1440-1711.1999.00858.x.
- [102] “Palframan, R.T., Collins, P.D., Williams, T.J., and Rankin, S.M. (1998). Eotaxin induces a rapid release of eosinophils and their progenitors from the bone marrow. *Blood* 91, 2240- 2248.”
- [103] M. Weber *et al.*, “Interstitial Dendritic Cell Guidance by Haptotactic Chemokine Gradients,” *Science*, 2013, doi: 10.1126/science.1228456.
- [104] C. Debru, “A particular form of chemotaxis: necrotaxis. An historical view,” *Blood Cells*, vol. 19, no. 1, pp. 5–19; discussion 20-23, 1993.
- [105] “Debru, C. (1993). A particular form of chemotaxis: necrotaxis. An historical view. *Blood Cells* 19, 5-19; discussion 20-13.”
- [106] N. V. Serbina and E. G. Pamer, “Monocyte emigration from bone marrow during bacterial infection requires signals mediated by chemokine receptor CCR2,” *Nat. Immunol.*, vol. 7, no. 3, pp. 311–317, Mar. 2006, doi: 10.1038/ni1309.
- [107] K. Vaahtomeri *et al.*, “Locally Triggered Release of the Chemokine CCL21 Promotes Dendritic Cell Transmigration across Lymphatic Endothelia,” *Cell Rep.*, vol. 19, no. 5, pp. 902–909, May 2017, doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.027.
- [108] B. Johnston and E. C. Butcher, “Chemokines in rapid leukocyte adhesion triggering and migration,” *Semin. Immunol.*, vol. 14, no. 2, pp. 83–92, Apr. 2002, doi: 10.1006/smim.2001.0345.
- [109] R. E. Gerszten *et al.*, “MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions,” *Nature*, vol. 398, no. 6729, pp. 718–723, Apr. 1999, doi: 10.1038/19546.
- [110] J. A. DiVietro, M. J. Smith, B. R. Smith, L. Petruzzelli, R. S. Larson, and M. B. Lawrence, “Immobilized IL-8 triggers progressive activation of neutrophils rolling in vitro on

P-selectin and intercellular adhesion molecule-1,” *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 167, no. 7, pp. 4017–4025, Oct. 2001, doi: 10.4049/jimmunol.167.7.4017.

[111] C. Auffray *et al.*, “Monitoring of Blood Vessels and Tissues by a Population of Monocytes with Patrolling Behavior,” *Science*, vol. 317, no. 5838, pp. 666–670, Aug. 2007, doi: 10.1126/science.1142883.

[112] C. V. Carman, “Mechanisms for transcellular diapedesis: probing and pathfinding by ‘invadosome-like protrusions’,” *J. Cell Sci.*, vol. 122, no. 17, pp. 3025–3035, Sep. 2009, doi: 10.1242/jcs.047522.

[113] D. Vestweber, “How leukocytes cross the vascular endothelium,” *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 15, no. 11, pp. 692–704, Nov. 2015, doi: 10.1038/nri3908.

[114] C. Capo, P. Bongrand, A. M. Benoliel, and R. Depieds, “Dependence of phagocytosis on strength of phagocyte-particle interaction,” *Immunology*, vol. 35, no. 1, pp. 177–182, Jul. 1978.

[115] E. Evans, “Kinetics of granulocyte phagocytosis: Rate limited by cytoplasmic viscosity and constrained by cell size,” *Cell Motil.*, vol. 14, no. 4, pp. 544–551, 1989, doi: 10.1002/cm.970140411.

[116] B. Manavalan, S. Basith, and S. Choi, “Similar Structures but Different Roles – An Updated Perspective on TLR Structures,” *Front. Physiol.*, vol. 2, p. 41, 2011, doi: 10.3389/fphys.2011.00041.

[117] N. C. for B. Information, U. S. N. L. of M. 8600 R. Pike, B. MD, and 20894 Usa, “*Legionella pneumophila* inhibits acidification of its phagosome in human monocytes,” *J. Cell Biol.*, vol. 99, no. 6, p. 1936, Dec. 1984, doi: 10.1083/jcb.99.6.1936.

[118] L. M. McLane, M. S. Abdel-Hakeem, and E. J. Wherry, “CD8 T Cell Exhaustion During Chronic Viral Infection and Cancer,” *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 37, no. 1, pp. 457–495, 2019, doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055318.

[119] “<https://www.schoolmouv.fr/cours/l-immunite-innee/fiche-de-cours>.”

- [120] P. J. Bjorkman, M. A. Saper, B. Samraoui, W. S. Bennett, J. L. Strominger, and D. C. Wiley, "Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2," *Nature*, vol. 329, no. 6139, pp. 506–512, Oct. 1987, doi: 10.1038/329506a0.
- [121] A. Grakoui *et al.*, "Pillars article: The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. Science. 1999. 285: 221-227," *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 194, no. 9, pp. 4066–4072, May 2015.
- [122] D. M. Davis, "Mechanisms and functions for the duration of intercellular contacts made by lymphocytes," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 9, no. 8, pp. 543–555, Aug. 2009, doi: 10.1038/nri2602.
- [123] S. Balkow *et al.*, "LFA-1 activity state on dendritic cells regulates contact duration with T cells and promotes T-cell priming," *Blood*, vol. 116, no. 11, pp. 1885–1894, Sep. 2010, doi: 10.1182/blood-2009-05-224428.
- [124] M. M. Al-Alwan, G. Rowden, T. D. Lee, and K. A. West, "The dendritic cell cytoskeleton is critical for the formation of the immunological synapse," *J. Immunol. Baltim. Md*, vol. 166, no. 3, pp. 1452–1456, Feb. 2001, doi: 10.4049/jimmunol.166.3.1452.
- [125] P. Robert, A. Benoliel, A. Pierrès, and P. Bongrand, "What is the biological relevance of the specific bond properties revealed by single-molecule studies?," *J. Mol. Recognit. JMR*, 2007, doi: 10.1002/JMR.827.
- [126] V. Kuchroo *et al.*, "Kuchroo VK, Das MP, Brown JA, Ranger AM, Zamvil SS, Sobel RA, Weiner HL, Nabavi N, Glimcher LHB7-1 and B7-2 costimulatory molecules activate differentially the Th1/Th2 developmental pathways: application to autoimmune disease therapy. Cell 80:707-718," *Cell*, vol. 366, pp. 707–718, Apr. 1995, doi: 10.1016/0092-8674(95)90349-6.
- [127] "Geijtenbeek TBH, van Vliet SJ, Engering A, Hart BA, van Kooyk Y. Self- and nonself-recognition by C-type lectins on dendritic cells. Annu Rev Immunol 2004; 22:33-54."

- [128] “Hackel, D., Pflucke, D., Neumann, A., Viebahn, J., Mousa, S., Wischmeyer, E., Roewer, N., Brack, A., and Rittner, H.L. (2013). The connection of monocytes and reactive oxygen species in pain. *PLoS One* 8, e63564.”
- [129] C. Bogdan, M. Röllinghoff, and A. Diefenbach, “Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity,” *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 12, no. 1, pp. 64–76, Feb. 2000, doi: 10.1016/s0952-7915(99)00052-7.
- [130] G. Arango Duque and A. Descoteaux, “Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases,” *Front. Immunol.*, vol. 5, p. 491, 2014, doi: 10.3389/fimmu.2014.00491.
- [131] “Griffin, G.K., Newton, G., Tarrio, M.L., Bu, D.X., Maganto-Garcia, E., Azcutia, V., Alcaide, P., Grabie, N., Luscinskas, F.W., Croce, K.J., et al. (2012). IL-17 and TNF-alpha sustain neutrophil recruitment during inflammation through synergistic effects on endothelial activation. *J Immunol* 188, 6287-6299.”
- [132] S. Z. Ben-Sasson, S. Caucheteux, M. Crank, J. Hu-Li, and W. E. Paul, “IL-1 acts on T cells to enhance the magnitude of in vivo immune responses,” *Cytokine*, vol. 56, no. 1, pp. 122–125, Oct. 2011, doi: 10.1016/j.cyto.2011.07.006.
- [133] “Hurst, S.M., Wilkinson, T.S., McLoughlin, R.M., Jones, S., Horiuchi, S., Yamamoto, N., Rose-John, S., Fuller, G.M., Topley, N., and Jones, S.A. (2001). Il-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity* 14, 705-714.”
- [134] “Makita, N., Hizukuri, Y., Yamashiro, K., Murakawa, M., and Hayashi, Y. (2015). IL-10 enhances the phenotype of M2 macrophages induced by IL-4 and confers the ability to increase eosinophil migration. *Int Immunol* 27, 131-141.”
- [135] “Krause, P., Morris, V., Greenbaum, J.A., Park, Y., Bjoerheden, U., Mikulski, Z., Muffley, T., Shui, J.W., Kim, G., Cheroutre, H., et al. (2015). IL-10-producing intestinal

macrophages prevent excessive antibacterial innate immunity by limiting IL-23 synthesis. Nat Commun 6, 7055.”

[136] “Macrophagic activation syndrome O. Lambotte Service de médecine interne et immunologie clinique, CHU de Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin.”

[137] “Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. Arch Dis CHILD 2001; 85(5): 421-6.”

[138] “Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. Ann Med 2006;38:20—31.”

[139] “Fauriat C, Just-Landi S, Mallet F, Arnoulet C, Sainty D, et al. Deficient expression of NCR in NK cells from acute myeloid leukemia: evolution during leukemia treatment and impact of leukemia cells in NCR dull phenotype induction. Blood 2007; 109: 323-30.”

[140] G. S. Schulert and A. A. Grom, “Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies,” *Annu. Rev. Med.*, vol. 66, pp. 145–159, 2015, doi: 10.1146/annurev-med-061813-012806.

[141] “Gritta Janka and Udo zur Stadt Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis American Society of Hematology Hematology; 2005: 82-88.”

[142] “Karras A, Hermine O. Syndrome d’activation macrophagique. Rev Med Inter 2002 ; 23 :768-78.”

[143] “G. Janka Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: When the Immune System Runs Amok Klin Padiatr 2009; 221: 278– 285.”

[144] “Saito K., Hirokawa M., Inaba K., Fukaya H., Kawabata Y., Komatsuda A, et al. Phagocytosis of codeveloping megakaryocytic progenitors by dendritic cells in culture with thrombopoietin and tumor necrosis factor-alpha and its possible role in hemophagocytic syndrome. Blood 2006; 107: 1366-1374 205.”

- [145] “Kenneth L McClain, MD, PhD : Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis Jul 29, 2015.”
- [146] “Grant S. Schulert and Alexei A. Grom Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome and Potential for Cytokine-Directed Therapies Division of Pediatric Rheumatology, Children’s Hospital Medical Center, Cincinnati ; Ohio 45229 ;9 October 2014 Ohio 45229.”
- [147] “Créput C, Galicier L, Oksenhendler E, Azoulay E. Syndrome d’activation lymphohistiocytaire: revue de la littérature, implications en réanimation. Réanimation 2005; 14:604-13.”
- [148] “De Saint BG, Fischer A. The role of cytotoxicity in lymphocyte homeostasis. Curr Opin Immunol, 2001; 13: 549-54.”
- [149] “A Albert, Z Azgui, J Buisine, M Ciaudo, O Fenneteau Macrophage activation syndromes Nouv Rev FR Haematol, 1992 ; 34 ; 435-441.”
- [150] “Harada S, Sakamoto K, Seeley JK, et al. Immune deficiency in the x linked lymphoproliferative syndrome. Epstein-Barr virus specific defects. J Immunol 1982; 129: 2532-2535.”
- [151] “Méchinaud-Lacroix F, Gaillard F, Harousseau JL. Syndrome d’activation monocytemacrophagique. Encyclopédie médicochirurgicale: Hématologie 1996; 13-012-G-10: 10.”
- [152] “Rouphael NG, Talati NJ, Vaughn, C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. infections associated with haemophagocytic syndrome, The lancet infectious diseases, 2007. 7(12): 814-22.”
- [153] “Rivière S, Galicier L, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults : A Retrospective analysis of 162 patients. The American journal of Medicine. 2014 NOV; 127 (11): 118-25.”

- [154] H. Lu, F. Simonetta, K. Samii, and C. Juillet, “Syndrome d’activation macrophagique,” *Swiss Med. Forum*, vol. 17, Jul. 2017, doi: 10.4414/fms.2017.02981.
- [155] “Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood* 1989; 73:2128-32.”
- [156] “Jordan MB, Allen CE, Weltzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118:4041-52.”
- [157] “Lambotte O, Méchai F . Syndrome d’activation macrophagique. la lettre de l’infectiologue. 2007;22 (3).”
- [158] “G. Sebahoun *Hématologie clinique et biologique* Arnette. 1998,125- 127.”
- [159] “Hamidou M., Boutoille D., Masseur A., Garand R., Raffi F. Maladie de Still de l’adulte avec syndrome d’activation macrophagique. Intérêt de la ciclosporine *Presse Med*. 2005 ; 34 : 1634-1636.”
- [160] “Schram AM, Berliner N, How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adults patient. *Blood*. 2015;125 (19):2908-14.”
- [161] “Galicier L, Ce qu’il faut savoir sur le syndrome d’activation macrophagique aux soins intensifs.*Réanimation*; 2014:23 482-90.”
- [162] “Papo T, Syndromes hémophagocytaires, Syndrome d’activation des macrophages. *EMC-AKOS ( traité de médecine)*, 2011, SAM.”
- [163] “Ramos-Caslas M, Briti-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome, *The Lancet*. 2014;383(9927):1503-16.”
- [164] “Takahashi N, Chubachi A, Kumene M, et al. A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: the prognostic significance of the underlying diseases. *Int J Hematol*. 2001;74:209-13.”

- [165] “Tseng YT, Sheng WH, Lin BH, et al. Causes, clinical, symptoms, and outcomes of infectious diseases associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in taiwanese adults. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(3):191-7.”
- [166] F. Balkwill and A. Mantovani, “Inflammation and cancer: back to Virchow?,” *The Lancet*, vol. 357, no. 9255, pp. 539–545, Feb. 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
- [167] A. Mantovani and A. Sica, “Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity,” *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 22, no. 2, pp. 231–237, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.coi.2010.01.009.
- [168] “Colotta, F., Allavena, P., Sica, A., Garlanda, C., and Mantovani, A. (2009). Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 30, 1073-1081.”
- [169] “Colotta, F., Allavena, P., Sica, A., Garlanda, C., and Mantovani, A. (2009). Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 30, 1073-1081.”
- [170] H. Yu, M. Kortylewski, and D. Pardoll, “Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment,” *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 7, no. 1, pp. 41–51, Jan. 2007, doi: 10.1038/nri1995.
- [171] S. I. Grivennikov, F. R. Greten, and M. Karin, “Immunity, inflammation, and cancer,” *Cell*, vol. 140, no. 6, pp. 883–899, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
- [172] L. Borsig, R. Wong, J. Feramisco, D. R. Nadeau, N. M. Varki, and A. Varki, “Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, no. 6, pp. 3352–3357, Mar. 2001, doi: 10.1073/pnas.061615598.
- [173] E. R. Rayburn, S. J. Ezell, and R. Zhang, “Anti-Inflammatory Agents for Cancer Therapy,” *Mol. Cell. Pharmacol.*, vol. 1, no. 1, pp. 29–43, 2009, doi: 10.4255/mcpharmacol.09.05.

- [174] V. Shankaran *et al.*, “IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity,” *Nature*, vol. 410, no. 6832, pp. 1107–1111, Apr. 2001, doi: 10.1038/35074122.
- [175] “Burnet, M. (1957). Cancer; a biological approach. I. The processes of control. *Br Med J* 1, 779-786.”
- [176] J. Galon *et al.*, “Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome,” *Science*, vol. 313, no. 5795, pp. 1960–1964, Sep. 2006, doi: 10.1126/science.1129139.
- [177] G. P. Dunn, A. T. Bruce, H. Ikeda, L. J. Old, and R. D. Schreiber, “Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape,” *Nat. Immunol.*, vol. 3, no. 11, pp. 991–998, Nov. 2002, doi: 10.1038/ni1102-991.
- [178] R. Kim, M. Emi, and K. Tanabe, “Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape,” *Immunology*, 2007, doi: 10.1016/B978-012372551-6/50066-3.
- [179] “Yu P, Spiotto MT, Lee Y, Schreiber H and Fu YX. (2003). Complementary role of CD4+ T cells and secondary lymphoid tissues for cross-presentation of tumor antigen to CD8+ T cells. *J Exp Med* 197, 985-95.”
- [180] G. A. Rabinovich, D. Gabrilovich, and E. M. Sotomayor, “Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells,” *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 25, pp. 267–296, 2007, doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141609.
- [181] C. M. Koebel *et al.*, “Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state,” *Nature*, vol. 450, no. 7171, pp. 903–907, Dec. 2007, doi: 10.1038/nature06309.
- [182] “Khong, H.T., and Restifo, N.P. (2002). Natural selection of tumor variants in the generation of ‘tumor escape’ phenotypes. *Nat Immunol* 3, 999-1005.”
- [183] S. Radoja, T. D. Rao, D. Hillman, and A. B. Frey, “Mice bearing late-stage tumors have normal functional systemic T cell responses in vitro and in vivo,” *J. Immunol. Baltim. Md* 1950, vol. 164, no. 5, pp. 2619–2628, Mar. 2000, doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2619.

- [184] D. A. A. Vignali, L. W. Collison, and C. J. Workman, “How regulatory T cells work,” *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 8, no. 7, pp. 523–532, Jul. 2008, doi: 10.1038/nri2343.
- [185] “Shang, B., Liu, Y., Jiang, S.J., and Liu, Y. (2015). Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 5, 15179.”
- [186] P. C. Rodríguez and A. C. Ochoa, “Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: mechanisms and therapeutic perspectives,” *Immunol. Rev.*, vol. 222, pp. 180–191, Apr. 2008, doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00608.x.
- [187] R. D. Schreiber, L. J. Old, and M. J. Smyth, “Cancer immunoediting: integrating immunity’s roles in cancer suppression and promotion,” *Science*, vol. 331, no. 6024, pp. 1565–1570, Mar. 2011, doi: 10.1126/science.1203486.
- [188] S. Augier, T. Ciucci, C. Luci, G. Carle, C. Blin-Wakkach, and A. Wakkach, “Inflammatory Blood Monocytes Contribute to Tumor Development and Represent a Privileged Target To Improve Host Immunosurveillance,” *J. Immunol.*, 2010, doi: 10.4049/jimmunol.0902583.
- [189] R. A. Franklin *et al.*, “The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages,” *Science*, vol. 344, no. 6186, pp. 921–925, May 2014, doi: 10.1126/science.1252510.
- [190] K. Movahedi *et al.*, “Different Tumor Microenvironments Contain Functionally Distinct Subsets of Macrophages Derived from Ly6C(high) Monocytes,” *Cancer Res.*, vol. 70, no. 14, pp. 5728–5739, Jul. 2010, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4672.
- [191] R. N. Hanna *et al.*, “Patrolling monocytes control tumor metastasis to the lung,” *Science*, vol. 350, no. 6263, pp. 985–990, Nov. 2015, doi: 10.1126/science.aac9407.
- [192] M. A. Venneri *et al.*, “Identification of proangiogenic TIE2-expressing monocytes (TEMs) in human peripheral blood and cancer,” *Blood*, vol. 109, no. 12, pp. 5276–5285, Jun. 2007, doi: 10.1182/blood-2006-10-053504.

- [193] K. Jung *et al.*, “Ly6Clo monocytes drive immunosuppression and confer resistance to anti-VEGFR2 cancer therapy,” *J. Clin. Invest.*, vol. 127, no. 8, pp. 3039–3051, Aug. 2017, doi: 10.1172/JCI93182.
- [194] “Hochreiter-Hufford, A., and Ravichandran, K.S. (2013). Clearing the dead: apoptotic cell sensing, recognition, engulfment, and digestion. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5, a008748.”
- [195] M.-L. N. Huynh, V. Fadok, and P. Henson, “Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation,” *J. Clin. Invest.*, 2002, doi: 10.1172/JCI11638.
- [196] M. I. Reinhold, F. P. Lindberg, D. Plas, S. Reynolds, M. G. Peters, and E. J. Brown, “In vivo expression of alternatively spliced forms of integrin-associated protein (CD47),” *J. Cell Sci.*, vol. 108 ( Pt 11), pp. 3419–3425, Nov. 1995.
- [197] M. P. Chao, I. L. Weissman, and R. Majeti, “The CD47-SIRP $\alpha$  pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications,” *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 24, no. 2, pp. 225–232, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.coi.2012.01.010.
- [198] K. J., “Role of tumor necrosis factor in monocyte/macrophage tumor cytotoxicity in vitro,” *Nat. Immun. Cell Growth Regul.*, vol. 6, no. 4, 1987, Accessed: Dec. 21, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3317006/>
- [199] S. Herter, M. C. Birk, C. Klein, C. Gerdes, P. Umana, and M. Bacac, “Glycoengineering of therapeutic antibodies enhances monocyte/macrophage-mediated phagocytosis and cytotoxicity,” *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 192, no. 5, pp. 2252–2260, Mar. 2014, doi: 10.4049/jimmunol.1301249.
- [200] B. Ruffell and L. M. Coussens, “Macrophages and therapeutic resistance in cancer,” *Cancer Cell*, vol. 27, no. 4, pp. 462–472, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.ccell.2015.02.015.
- [201] “Nowicki, A., Szenajch, J., Ostrowska, G., Wojtowicz, A., Wojtowicz, K., Kruszewski, A.A., Maruszynski, M., Aukerman, S.L., and Wiktor-Jedrzejczak, W. (1996).

Impaired tumor growth in colony-stimulating factor 1 (CSF-1)-deficient, macrophage-deficient op/op mouse: evidence for a role of CSF-1-dependent macrophages in formation of tumor stroma. *Int J Cancer* 65, 112-119.”

[202] E. Y. Lin, A. V. Nguyen, R. G. Russell, and J. W. Pollard, “Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy,” *J. Exp. Med.*, vol. 193, no. 6, pp. 727–740, Mar. 2001, doi: 10.1084/jem.193.6.727.

[203] “Leek, R.D., and Harris, A.L. (2002). Tumor-associated macrophages in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 7, 177-189.”

[204] C. Murdoch, A. Giannoudis, and C. E. Lewis, “Mechanisms regulating the recruitment of macrophages into hypoxic areas of tumors and other ischemic tissues,” *Blood*, vol. 104, no. 8, pp. 2224–2234, Oct. 2004, doi: 10.1182/blood-2004-03-1109.

[205] “Lee, H.W., Choi, H.J., Ha, S.J., Lee, K.T., and Kwon, Y.G. (2013). Recruitment of monocytes/macrophages in different tumor microenvironments. *Biochim Biophys Acta* 1835, 170-179.”

[206] “Li, C., Liu, B., Dai, Z., and Tao, Y. (2011). Knockdown of VEGF receptor-1 (VEGFR-1) impairs macrophage infiltration, angiogenesis and growth of clear cell renal cell carcinoma (CRCC). *Cancer Biol Ther* 12, 872-880.”

[207] C. E. Lewis, A. S. Harney, and J. W. Pollard, “The Multifaceted Role of Perivascular Macrophages in Tumors,” *Cancer Cell*, vol. 30, no. 1, pp. 18–25, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.ccell.2016.05.017.

[208] “Kryczek, I., Zou, L., Rodriguez, P., Zhu, G., Wei, S., Mottram, P., Brumlik, M., Cheng, P., Curiel, T., Myers, L., et al. (2006). B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian carcinoma. *J Exp Med* 203, 871-881.”

[209] A. Boissonnas *et al.*, “CD8+ Tumor-Infiltrating T Cells Are Trapped in the Tumor-Dendritic Cell Network,” *Neoplasia*, vol. 15, no. 1, pp. 85-IN26, Jan. 2013, doi: 10.1593/neo.121572.

- [210] R. Noy and J. W. Pollard, “Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy,” *Immunity*, vol. 41, no. 1, pp. 49–61, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.010.
- [211] “Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L., and Allavena, P. (2017). Tumour associated macr.”
- [212] R. N. Kaplan *et al.*, “VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche,” *Nature*, vol. 438, no. 7069, pp. 820–827, Dec. 2005, doi: 10.1038/nature04186.
- [213] J. Condeelis and J. W. Pollard, “Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis,” *Cell*, vol. 124, no. 2, pp. 263–266, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.cell.2006.01.007.
- [214] J. Wyckoff *et al.*, “Wyckoff J, Wang W, Lin EY, Wang Y, Pixley F, Stanley ER, Graf T, Pollard JW, Segall J, Condeelis JA paracrine loop between tumor cells and macrophages is required for tumor cell migration in mammary tumors. *Cancer Res* 64: 7022-7029,” *Cancer Res.*, vol. 64, pp. 7022–9, Nov. 2004, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1449.
- [215] L. Hernandez *et al.*, “The EGF/CSF-1 paracrine invasion loop can be triggered by heregulin beta1 and CXCL12,” *Cancer Res.*, vol. 69, no. 7, pp. 3221–7, Apr. 2009, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2871.
- [216] J. Van Netten *et al.*, “Macrophage-tumor cell associations: A factor in metastasis of breast cancer?,” *J. Leukoc. Biol.*, vol. 54, pp. 360–2, Nov. 1993, doi: 10.1002/jlb.54.4.360.
- [217] B. Qian *et al.*, “A distinct macrophage population mediates metastatic breast cancer cell extravasation, establishment and growth,” *PLoS One*, vol. 4, no. 8, Aug. 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0006562.
- [218] “Condeelis, J., and Pollard, J.W. (2006). Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell* 124, 263-266.”

- [219] D. Abraham *et al.*, “Stromal cell-derived CSF-1 blockade prolongs xenograft survival of CSF-1-negative neuroblastoma,” *Int. J. Cancer*, vol. 126, no. 6, pp. 1339–1352, 2010, doi: 10.1002/ijc.24859.
- [220] P. Paulus, E. Stanley, R. Schäfer, D. Abraham, and S. Aharinejad, “Colony-stimulating factor-1 antibody reverses chemoresistance in human MCF-7 breast cancer xenografts,” *undefined*, 2006, Accessed: Dec. 24, 2021. [Online]. Available: <https://www.semanticscholar.org/paper/Colony-stimulating-factor-1-antibody-reverses-in-Paulus-Stanley/84cc86bb0fd33033caa1a65e6c7af029767d0a4a>
- [221] J. B. Mitchem *et al.*, “Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumor-initiating cells, relieves immunosuppression, and improves chemotherapeutic responses,” *Cancer Res.*, vol. 73, no. 3, pp. 1128–1141, Feb. 2013, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2731.
- [222] K. Weiskopf and I. L. Weissman, “Macrophages are critical effectors of antibody therapies for cancer,” *mAbs*, vol. 7, no. 2, pp. 303–310, Feb. 2015, doi: 10.1080/19420862.2015.1011450.
- [223] “<https://fr.slideshare.net/Bilinguedragonaturales/syst-cardio-vascjosee6avril>.”
- [224] “Bories GFP, Leitinger N, “Macrophage metabolism in atherosclerosis”, *FEBS Lett.* 2017 Aug 10. doi: 10.1002/1873-3468.12786.”
- [225] “Emmerich J, *Maladie des vaisseaux*, Collection intermed, 1998, p57-73.”
- [226]. “Bischetti S, Scimeca M, Bonanno E ‘Carotid plaque instability is not related to quantity but to elemental composition of calcification’, *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Sep;27(9):768-774. doi: 10.1016/j.numecd.2017.05.006.”
- [227] “Schoenhagen, P., K. M. Ziada, et al. (2001). ‘Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of “dilated” versus “obstructive” coronary atherosclerosis.’ *J Am Coll Cardiol* 38(2): 297-306.”

- [228] “Newby, A. C. (2008). ‘Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability.’ *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(12): 2108-2114.”
- [229] “Go, A. S. (2013). ‘Heart Disease and Stroke Statistics-2013 Update: A Report From the American Heart Association (vol 127, pg e6, 2013).’ *Circulation* 127(23): E841-E841.”
- [230] “F. De Paoli, B. Staels, and G. Chinetti-Gbaguidi, ‘Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis,’ *Circulation Journal*, vol. 78, no. 8.”
- [231] “C. Cochain and A. Zerneck, ‘Macrophages and immune cells in atherosclerosis: recent advances and novel concepts,’ *Basic Research in Cardiology*, vol. 110, no. 4, article 34, pp. 1–12, 2015.”
- [232] “M. A. Bouhlel, B. Derudas, E. Rigamonti et al., ‘PPAR $\gamma$  activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties,’ *Cell Metabolism*, vol. 6, no. 2, pp. 137–143, 2007.”
- [233] “J. L. Stoger, M. J. J. Gijbels, S. van der Velden et al., ‘Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis,’ *Atherosclerosis*, vol. 225, no. 2, pp. 461–468, 2012.”
- [234] “G. Chinetti-Gbaguidi, M. Baron, M. A. Bouhlel et al., ‘Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPAR $\gamma$  and LXR $\alpha$  pathways,’ *Circulation Research*, vol. 108, no. 8, pp. 985–995, 2011.”
- [235] “A. N. Orekhov, I. A. Sobenin, M. A. Gavrilin et al., ‘Macrophages in immunopathology of atherosclerosis: a target for diagnostics and therapy,’ *Current Pharmaceutical Design*, vol. 21, no. 9, pp. 1172–1179, 2015.”
- [236] “P. Murray, J. Allen, S. Biswas et al., ‘Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines,’ *Immunity*, vol. 41, no. 1, pp. 14–20, 2014.”

- [237] “J. J. Boyle, H. A. Harrington, E. Piper et al., ‘Coronary intraplaque hemorrhage evokes a novel atheroprotective macrophage phenotype,’ *American Journal of Pathology*, vol. 174, no. 3, pp. 1097–1108, 2009.”
- [238] “J. J. Boyle, M. Johns, T. Kampfer et al., ‘Activating transcription factor 1 directs Mhem atheroprotective macrophages through coordinated iron handling and foam cell protection,’ *Circulation Research*, vol. 110, no. 1,.”
- [239] “D. A. Chistiakov, Y. V. Bobryshev, and A. N. Orekhov, ‘Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis,’ *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 20, no. 1, pp. 17–28, 2016.”
- [240] “S. Gordon and F. O. Martinez, ‘Alternative activation of macrophages: mechanism and functions,’ *Immunity*, vol. 32, no. 5, pp. 593–604, 2010.”
- [241] “A. N. Orekhov, N. G. Nikiforov, N. V. Elizova, E. A. Ivanova, and V. J. Makeev, ‘Phenomenon of individual difference in human monocyte activation,’ *Experimental and Molecular Pathology*, vol. 99, no. 1, pp. 151–154, 2015.”
- [242] “V. V. Novoselov, M. A. Sazonova, E. A. Ivanova, and A. N. Orekhov, ‘Study of the activated macrophage transcriptome,’ *Experimental and Molecular Pathology*, vol. 99, no. 3, pp. 575–580, 2015.”
- [243] “J. Xue, S. V. Schmidt, J. Sander et al., ‘Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation,’ *Immunity*, vol. 40, no. 2, pp. 274–288, 2014.”
- [244] “G. Natoli and S. Monticelli, ‘Macrophage activation: glancing into diversity,’ *Immunity*, vol. 40, no. 2, pp. 175–177, 2014.”
- [245] Y. V. Bobryshev, E. A. Ivanova, D. A. Chistiakov, N. G. Nikiforov, and A. N. Orekhov, “Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis,” *BioMed Res. Int.*, vol. 2016, p. 9582430, 2016, doi: 10.1155/2016/9582430.

- [246] “A. N. Orekhov, A. V. Zhelankin, K. I. Kolmychkova et al., ‘Susceptibility of monocytes to activation correlates with BioMed Research International atherogenic mitochondrial DNA mutations,’ *Experimental and Molecular Pathology*, vol. 99, no. 3, pp. 672–676, 2015.”
- [247] “D. A. Chistiakov, Y. V. Bobryshev, N. G. Nikiforov, N. V. Elizova, I. A. Sobenin, and A. N. Orekhov, ‘Macrophage phenotypic plasticity in atherosclerosis: the associated features and the peculiarities of the expression of inflammatory genes,’ *International Journal of Cardiology*, vol. 184, no. 1, pp. 436–445, 2015.”
- [248] “A. Al-Sharea, M. K. S. Lee, X. Moore et al., ‘Native LDL promotes differentiation of human monocytes to macrophages with an inflammatory phenotype,’ *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 115, pp. 762–772, 2016.”
- [249] C. R. Stewart *et al.*, “CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer,” *Nat. Immunol.*, vol. 11, no. 2, pp. 155–161, Feb. 2010, doi: 10.1038/ni.1836.
- [250] “Y. S. Bae, J. H. Lee, S. H. Choi et al., ‘Macrophages generate reactive oxygen species in response to minimally oxidized low density lipoprotein: toll-like receptor 4- and spleen tyrosine kinase-dependent activation of NADPH oxidase 2,’ *Circulation Research*, vol. 104, no. 2, pp. 210–218, 2009.”
- [251] “Y. Jiang, M. Wang, K. Huang et al., ‘Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1 $\beta$  by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation,’ *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 425, no. 2, pp.”
- [252] “L. J. H. van Tits, R. Stienstra, P. L. van Lent, M. G. Netea, L. A. B. Joosten, and A. F. H. Stalenhoef, ‘Oxidized LDL enhances pro-inflammatory responses of alternatively activated M2 macrophages: a crucial role for Kruppel-like factor 2,’ *Atherosclerosis*, vol. 214, no. 2, pp. 345–349, 2011.”

- [253] “A. Kadl, A. K. Meher, P. R. Sharma et al., ‘Identification of a novel macrophage phenotype that develops in response to atherogenic phospholipids via Nrf2,’ *Circulation Research*, vol. 107, no. 6, pp. 737–746, 2010.”
- [254] “S. Freigang, F. Ampenberger, G. Spohn et al., ‘Nrf2 is essential for cholesterol crystal-induced inflammasome activation and exacerbation of atherosclerosis,’ *European Journal of Immunology*, vol. 41, no. 7, pp. 2040–2.”
- [255] “K. Rajamaki, J. Lappalainen, K. Oorni et al., ‘Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation,’ *PLoS ONE*, vol. 5, no.”
- [256] “R. Harkewicz, K. Hartvigsen, F. Almazan, E. A. Dennis, J. L. Witztum, and Y. I. Miller, ‘Cholesteryl ester hydroperoxides are biologically active components of minimally oxidized low density lipoprotein,’ *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 283, no. 16, pp. 10241–10251, 2008.”
- [257] “Z. Huang, W. Li, R. Wang et al., ‘7-Ketocholesteryl-9- carboxynonanoate induced nuclear factor-kappa B activation in J774A.1 macrophages,’ *Life Sciences*, vol. 87, no. 19–22, pp. 651– 657, 2010.”
- [258] “J. Huber, H. Boechzelt, B. Karten et al., ‘Oxidized cholesteryl linoleates stimulate endothelial cells to bind monocytes via the extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway,’ *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 22, no. 4, pp. 581–586, 2002.”
- [259] “G. Leonarduzzi, P. Gamba, B. Sottero et al., ‘Oxysterol induced up-regulation of MCP-1 expression and synthesis in macrophage cells,’ *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 39, no. 9, pp. 1152–1161, 2005.”
- [260] “I. Jedidi, M. Couturier, P. Therond et al., ‘Cholesteryl ester hydroperoxides increase macrophage CD36 gene expression via PPAR $\alpha$ ,’ *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 351, no.”

- [261] “V. P. Yakubenko, A. Bhattacharjee, E. Pluskota, and M. K. Cathcart, ‘ $\alpha\text{M}\beta\text{2}$  integrin activation prevents alternative activation of human and murine macrophages and impedes foam cell formation,’ *Circulation Research*, vol. 108, no. 5, pp. 544–554, 2011.”
- [262] “B. B. Boyanovsky, X. Li, P. Shridas, M. Sunkara, A. J. Morris, and N. R. Webb, ‘Bioactive products generated by group V sPLA2 hydrolysis of LDL activate macrophages to secrete pro inflammatory cytokines,’ *Cytokine*, vol. 50, no. 1, pp. 50–57, 2010.”
- [263] “D. T. Bolick, M. D. Skafien, L. E. Johnson et al., ‘G2A deficiency in mice promotes macrophage activation and atherosclerosis,’ *Circulation Research*, vol. 104, no. 3, pp. 318–327, 2009.”
- [264] “M. R. Dasu and I. Jialal, ‘Free fatty acids in the presence of high glucose amplify monocyte inflammation via Toll-like receptors,’ *American Journal of Physiology—Endocrinology and Metabolism*, vol. 300, no. 1, pp. E145–E154, 2011.”
- [265] “J. Ishiyama, R. Taguchi, A. Yamamoto, and K. Murakami, ‘Palmitic acid enhances lectin-like oxidized LDL receptor (LOX-1) expression and promotes uptake of oxidized LDL in macrophage cells,’ *Atherosclerosis*, vol. 209, no. 1, pp. 118–124, 2010.”
- [266] “D. J. Rader, ‘Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies,’ *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 116, no. 12, pp. 3090–3100, 2006.”
- [267] “J. E. Feig, J. X. Rong, R. Shamir et al., ‘HDL promotes rapid atherosclerosis regression in mice and alters inflammatory properties of plaque monocyte-derived cells,’ *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 108, no. 17, pp. 7166–7171, 2011.”
- [268] “M. K. S. Lee, X.-L. Moore, Y. Fu et al., ‘High-density lipoprotein inhibits human M1 macrophage polarization through redistribution of caveolin-1,’ *British Journal of Pharmacology*, vol. 173, no. 4, pp. 741–751, 2016.”

- [269] “V. V. Kunjathoor, M. Febbraio, E. A. Podrez et al., ‘Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages,’ *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 51, pp. 49.”
- [270] “Y. I. Miller, S.-H. Choi, P. Wiesner et al., ‘Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity,’ *Circulation Research*, vol. 108, no. 2, pp. 235–248, 2011.”
- [271] “E. A. Ivanova, Y. V. Bobryshev, and A. N. Orekhov, ‘LDL electronegativity index: a potential novel index for predicting cardiovascular disease,’ *Vascular Health and Risk Management*, vol. 11, pp. 525–532, 2015.”
- [272] “K. J. Moore and M. W. Freeman, ‘Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake,’ *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*,.”
- [273] “K. J. Moore, F. J. Sheedy, and E. A. Fisher, ‘Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance,’ *Nature Reviews Immunology*, vol. 13, no. 10, p.”
- [274] “J. J. Manning-Tobin, K. J. Moore, T. A. Seimon et al., ‘Loss of SR A and CD36 activity reduces atherosclerotic lesion complexity without abrogating foam cell formation in hyperlipidemic mice,’ *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 29, no. 1, pp. 19–26, 2009.”
- [275] “H. S. Kruth, ‘Receptor-independent fluid-phase pinocytosis mechanisms for induction of foam cell formation with native low-density lipoprotein particles,’ *Current Opinion in Lipidology*, vol. 22, no. 5, pp.”
- [276] “F. R. Maxfield and I. Tabas, ‘Role of cholesterol and lipid organization in disease,’ *Nature*, vol. 438, no. 7068, pp. 612–621, 2005.”
- [277] “B. Feng, P. M. Yao, Y. Li et al., ‘The endoplasmic reticulum is the site of cholesterol-induced cytotoxicity in macrophages,’ *Nature Cell Biology*, vol. 5, no. 9, pp. 781–792, 2003.”

- [278] “L. Yvan-Charvet, N. Wang, and A. R. Tall, ‘Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses,’ *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 30, no. 2, pp. 139–143, 2010.”
- [279] “A. C. Calkin and P. Tontonoz, ‘Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR,’ *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 13, no. 4, pp. 213–224, 2012.”
- [280] “M. S. Kappus, A. J. Murphy, S. Abramowicz et al., ‘Activation of liver X receptor decreases atherosclerosis in Ldlr mice in the absence of ATP-binding cassette transporters A1 and G1 in myeloid cells,’ *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 34, no. 2, pp. 279–284, 2014.”
- [281] R. Singh *et al.*, “Autophagy regulates lipid metabolism,” *Nature*, vol. 458, no. 7242, pp. 1131–1135, Apr. 2009, doi: 10.1038/nature07976.
- [282] B. Razani *et al.*, “Autophagy Links Inflammasomes to Atherosclerotic Progression,” *Cell Metab.*, vol. 15, no. 4, pp. 534–544, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.cmet.2012.02.011.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*ⓓ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*ⓓ' exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*ⓓ' être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبحل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة



رقم الأطروحة: 19

سنة: 2022

# الفيسيولوجيا والفيسيولوجيا المرضية لنظام البلعميات أحادية النواة والخلايا التغصنية.

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

السيد جنام محمد

المزاداد في 04 غشت 1994 بتازة

صيدلاني داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

## لنيل شهادة

## دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: البلعمة، الفيسيولوجيا، المرونة، فيسيولوجيا الأمراض

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد عز العرب مسرار

أستاذ في أمراض الدم البيولوجية

السيدة سعاد بنكيران

أستاذة في أمراض الدم البيولوجية

السيد أناس الجعيدي

أستاذ في أمراض الدم البيولوجية

السيد عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية