



TLEMCEM

Numéro d'ordre : _____

UNIVERSITE DE TLEMCEM – ABOU-BEKR BELKAÏD

FACULTE SNV-STU - DEPARTMENT DE BIOLOGIE

LABORATOIRE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE APPLIQUEE ET IMMUNOLOGIE

- BIOMOLIM-

MEMOIRE

Présenté pour obtention du grade

Master en Sciences Biologiques

Spécialité Immunologie

Par :

OULD MEZIANE Amel

Soutenu le 01/07/2024

Thème :

***Effet de l'interaction des macrophages et globules rouges sur l'immunité entraînée
médié par CHOL au cours de l'infection à P. aeruginosa***

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

Jury

Pr. SMAHI Mouhammed Chemseddine	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie	Président
Pr. ARIBI Mourad	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie	Directeur de thèse
Dr. DAHOU Sara	PhD, Immunologie	Université de Tlemcen, Algérie	Co-directrice de thèse
Dr. BENMANSOUR Souheila Amal	Maître assistante hospitalo-universitaire	Université de Tlemcen, Algérie	Examinatrice
Dr. EL MEZOUAR Chahrazède	Maître Conférence hospitalo-universitaire	Université de Tlemcen, Algérie	Examinatrice

TLEMCEM

Numéro d'ordre : _____

UNIVERSITE DE TLEMCEM – ABOU-BEKR BELKAÏD

FACULTE SNV-STU - DEPARTMENT DE BIOLOGIE

LABORATOIRE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE APPLIQUE ET IMMUNOLOGIE

- BIOMOLIM-

MEMOIRE

Présenté pour obtention du grade

Master en Sciences Biologiques

Spécialité Immunologie

Par :

OULD MEZIANE Amel

Soutenu le 01/07/2024

Thème :

***Effet de l'interaction des macrophages et des globules rouges sur l'immunité
entraînée dépendante de cholestérol cellulaire au cours de l'infection
à *P. aeruginosa****

Sous la direction du Professeur Mourad ARIBI

Devant le jury :

Pr. SMAHI Mouhammed Chemseddine	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie	Président
Pr. ARIBI Mourad	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie	Directeur de thèse
Dr. DAHOU Sara	PhD, Immunologie	Université de Tlemcen, Algérie	Co-directrice de thèse
Dr. BENMANSOUR Souheila Amal	Maître assistante hospitalo-universitaire	Université de Tlemcen, Algérie	Examinatrice
Dr. EL MEZOUAR Chahrazède	Maître Conférence hospitalo-universitaire	Université de Tlemcen, Algérie	Examinatrice

RESUME**Introduction :**

Les macrophages (MΦs) sont des cellules immunitaires innées qui peuvent assumer une immunité améliorée suite à leur reprogrammation épigénétique. Les érythrocytes peuvent avoir un effet synergique sur les cellules immunitaires, y compris les MΦs, lors d'une infection bactérienne. *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie opportuniste qui peut causer une variété d'infections chez l'être humain.

Matériel et Méthodes :

L'expérience a été menée sur six groupes de cultures cellulaires, comprenant des macrophages (Mφ) et des globules rouges (GR) de patients sains, cultivés séparément et ensemble, avec ou sans infection par *Pseudomonas aeruginosa*.

Résultats :

Les globules rouges (GR) augmentent significativement la concentration de cholestérol (CHOL) chez les macrophages (Mφ) infectés par *Pseudomonas aeruginosa* (P = 0,016). Aussi, les macrophages (Mφ) augmentent significativement la concentration de cholestérol (CHOL) chez les globules rouges (GR) infectés par *Pseudomonas aeruginosa* (P < 0,001).

Conclusions :

À travers cette étude, nous avons montré que l'interaction des macrophages (Mφ) et des globules rouges (GR) au cours de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* exerce un effet immunomodulateur dépendant du métabolisme du CHOL.

Mots clés :

Pseudomonas aeruginosa, Macrophages, Globules rouges, Immunité entraînée, Cholestérol.

Background:

Macrophages (MΦs) are innate immune cells that can assume enhanced immunity through epigenetic reprogramming. Erythrocytes can have a synergistic effect on immune cells, including MΦs, during a bacterial infection. *Pseudomonas aeruginosa* is an opportunistic bacterium that can cause a variety of infections in humans.

Material And Methods:

The experiment was conducted on six cell culture groups, including macrophages (Mφs) and red blood cells (RBCs) from healthy patients, cultured separately and together, with or without infection by *Pseudomonas aeruginosa*.

Results:

Red blood cells (RBCs) significantly increase the concentration of cholesterol (CHOL) in macrophages (Mφs) infected by *Pseudomonas aeruginosa* ($P = 0.016$). Additionally, macrophages (Mφs) significantly increase the concentration of cholesterol (CHOL) in red blood cells (RBCs) infected by *Pseudomonas aeruginosa* ($P < 0.001$).

Conclusion :

Through this study, we showed that the interaction of macrophages (Mφ) and red blood cells (RBC) during *Pseudomonas aeruginosa* infection exerts an immunomodulatory effect dependent on CHOL metabolism.

Key words:

Pseudomonas aeruginosa, Macrophages, Red blood cells, Trained immunity, Cholesterol.

ملخص

مقدمة:

الخلايا البلعمية الكبيرة هي خلايا مناعية فطرية يمكن أن تفترض مناعة معززة من خلال إعادة البرمجة اللاجينية. يمكن أن يكون لخلايا الكريات الحمر تأثير تآزري على الخلايا المناعية، بما في ذلك الخلايا البلعمية الكبيرة، أثناء العدوى البكتيرية. الزائفة الزنجارية الزنجارية هي بكتيريا انتهازية يمكن أن تسبب مجموعة متنوعة من الالتهابات لدى البشر.

المواد والطرق:

أجريت التجربة على ستة مجموعات من مزرعة الخلايا، بما في ذلك الخلايا الضامة وخلايا الدم الحمراء من مرضى أصحاء، تمت زراعتها بشكل منفصل ومغاً، مع أو بدون عدوى ببكتيريا الزائفة الزنجارية.

النتائج:

تزيد خلايا الدم الحمراء بشكل ملحوظ من تركيز الكوليسترول في البلاعم المصابة بعدوى الزائفة الزنجارية الزنجارية. بالإضافة إلى ذلك، تزيد الخلايا الضامة بشكل كبير من تركيز الكوليسترول في خلايا الدم الحمراء المصابة بالزائفة الزنجارية الزنجارية.

الاستنتاجات:

من خلال هذه الدراسة، أظهرنا أن التفاعل بين البلاعم وخلايا الدم الحمراء أثناء الإصابة بالزائفة الزنجارية الزنجارية يمارس تأثيراً مساعداً على المناعة، بواسطة الكوليسترول.

الكلمات المفتاحية:

الزائفة الزنجارية، البلاعم، خلايا الدم الحمراء، المناعة المدربة، الكوليسترول

Remerciement :

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

Tout d'abord, Je remercie dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la patience et la force de vouloir et pouvoir continuer surtout dans les moments de doutes, de m'avoir ouvert toutes les portes me permettant de mener à terme mon travail.

Un grand merci à mon encadrant professeur Mourad Aribi, Directeur du laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie (BIMOLIM), code W0414100, et Université de Tlemcen, de m'avoir fait l'honneur de dirigé ce travail de Master en Immunologie, et de m'avoir accueilli dans son laboratoire, ainsi que pour toutes les connaissances et les conseils qu'il m'a transmis. Que se travaille soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mes Co-encadrants de thèse Madame YSMAIL-DAHLOUK Lamia et madame DAHOU Sara, pour son humanité et son enthousiasme de chaque instant. Auprès d'elle et grâce à son encadrement consciencieux et à sa rigueur scientifique que j'ai pu progresser et apprendre ce qu'est le métier de chercheur. Je tiens aussi à la remercier pour ses multiples conseils et toutes les heures qu'elle a consacrées à diriger cette recherche

Je voudrais également remercier les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'ausculter mon mémoire, à savoir Monsieur le Pr. SMAHI Mouhammed Chemseddine, Madame EL MEZOUAR Chahrazède et Madame BENMANSOUR Souheila Amal.

Je tiens de remercier Pr. SMAHI Mouhammed Chemseddine pour avoir accepté de présider le jury.

J'exprime ma sincère reconnaissance à toute l'équipe de formation d'immunologie, à mes collègues avec qui j'ai travaillé, à mes enseignants pendant tout mon cursus ainsi qu'au membres du laboratoire BIMOLIM et particulièrement aux doctorantes BENRRADJ Houria, BENAMAR Soumiya, ZOUDJI Souad, ZERROUK Hichem et ARIDJ Taleb pour leur gentillesse leurs conseils, leur soutien et les moments que nous avons partagés.

Je tiens a exprimé ma profonde gratitude à l'ingénieur du laboratoire madame MESSALI Rabia pour son aide précieuse et son soutien. Et bien sûr Je remercie aussi toutes mes collègues pour leur disponibilité et sympathie.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à mes chers parents, qui m'ont soutenu tout au long des études sans eux je ne serai jamais arrivé où j'en suis.

A mon paradis, a la prunelle de mes yeux, à la source de ma joie et mon bonheur, ma lune et le fil d'espoir qui allume mon chemin, ma moitié, maman

A celui qui m'a fait une femme, ma fierté, ma source de vie, mon support qui était toujours à mes cotes pour me soutenir et m'encourager, à mon cher papa

A mes deux amours, mes sœurs et ma source de joie Alaa et Sirine

A mes frères Mohammed et Oussama mon soutien et ma force

A la plus belle cousine, ma meilleure amie Samar qui était toujours avec moi je t'aime

Mes amies : Rania, Ghizlane, Amina, Oumnia, Nihel, Khouira, Ikram, Zokha et Siham pour leur aide et soutien.

A Ma famille et mes proches pour votre irremplaçable et inconditionnel soutien. Mais surtout pour les encouragements, le soutien moral pour écarter les doutes et partager les joies. Pour votre confiance, mais surtout pour avoir cru à mes ambitions, car dans la vie, tout est possible. Cette thèse est la vôtre aussi.

Table des matières

Table des matières

LISTES DES FIGURES.....	0
INTRODUCTION.....	1
I. REVUE DE LA LITTERATURE.....	3
I. 1. PSEUDOMONAS AERUGINOSA.....	3
I.1.1 CARACTERISTIQUES DE <i>P. AERUGINOSA</i>	3
I.1.2. HABITAT DE <i>P. AERUGINOSA</i>	3
I.1.3. FACTEUR DE VIRULENCE DE <i>P. AERUGINOSA</i>	4
I.1.3.1. Facteurs impliqués dans l'adhérence et la motilité.....	5
I.1.3.1.2. Les pili de type IV	5
I.1.3.1.3. Les lipopolysaccharides	5
I.1.3.1.4 Facteur d'attachement type fimbriae (ou Cup).....	5
I.1.3.2. Facteurs impliqués dans la colonisation de l'hôte	5
I.1.3.2.3. Les rhamnolipides	6
I.1.3.2.4. Les chromophores.....	6
I.1.3.2.5. Quorum sensing	6
I.1.4. RESISTANCE ANTIBACTERIENNE DE <i>P. AERUGINOSA</i>	6
I.1.5. REPOSE IMMUNITAIRE INNEE LORS DE L'INFECTION A <i>P. AERUGINOSA</i>	7
I.1. MACROPHAGE	8
I.2.1. CARACTERISTIQUES GENERALES DES MACROPHAGES	8
I.2.2. L'ORIGINE DES M ϕ	9
I.2.3. POLARISATION PHENOTYPIQUE DU MACROPHAGE.....	10
I.2.4. IMMUNITE ENTRAINEE DEPENDANTE DU METABOLISME DE CHOL	12
I.2. ERYTHROCYTES :	13
I.3.1. CARACTERISTIQUES GENERALES	13
I.3.2. DEVELOPPEMENT DES ERYTHROCYTES	13
I.3.3. ROLE IMMUNITAIRE DES ERYTHROCYTES.....	14
I.3.4. INTERACTION ERYTHROCYTES-PATHOGENES.....	15
I.3.5. INTERACTION ERYTHROCYTES ET SYSTEME IMMUNITAIRE.....	15
I.3. PROBLEMATIQUE	17
II. MATERIEL ET METHODES.....	18
II.1. CONCEPTION DE L'ETUDE	18
II.2. CULTURE DE <i>P. AERUGINOSA</i>	18
II.3. ISOLEMENT DES PBMCS	19
II.3.1 Isolement des monocytes.....	19
II.3.2. Isolement des globules rouges autologues	20
II.3.2. DOSAGE TCC_{CHOL}	20
II.4. ANALYSES STATISTIQUES	20
III. INTERPRETATION DU RESULTAT.....	22
III.1. EFFET DE L'INTERACTION DES RBC SUR TCC_{CHOL} AU COURS DE L'INFECTION A <i>P. AERUGINOSA</i>	22
IV. DISCUSSION :	24
V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	25
PERSPECTIVE	26
RÉFÉRENCES :	27

Liste des Abréviations

C

CCL24 : ligand 24 de la chimiokine a motif CC
 CCL17 : ligand 17 de la chimiokine a motif CC
 CHOL : cholestérol
 CD47 : clusters de différenciation 47

D

DC : cellules dendritiques

E

EXOS : cytotoxine bifonctionnelles
 EXOT : cytotoxine bifonctionnelles
 EMP : les progéniteurs erythro-myeloides

G

GM-CSF : facteurs stimulant les colonies de granulocytes et de Mφ
 GR : Globule rouge

H

HSC : cellule souche hématopoïétique (hematopoiese stem cell)

I

IgG : immunoglobuline G
 IFN-γ : interféron gamma
 IL-4 : interleukine 4
 IL-13 : interleukine13
 i-NOS : inductible nitrique oxide synthase
 IL-10 : interleukine 10
 IL-12 : interleukine 12
 IL-23 : interleukine23
 IL-6 : interleukine6
 IL-1α : interleukine 1α
 IL-1β : interleukine 1β
 IL-2 : interleukine 2

L

LPS : Lipopolysaccharide
 LN : les ganglions lymphatiques

M

Mφ : Macrophages
 M1 : macrophage classiquement activé/pro inflammatoire
 M2 : macrophage alternativement activé/réparateur

N

NLR : NOD-like receptors

O

OS : les ostéoclastes
 O2 : oxygène

P

PAMPs : Pathogen-associated molecular patterns
 PRR : récepteur de reconnaissance de motifs moléculaire
P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

Q

QS : quorum sensing

R

ROS : espèces réactives à l'oxygène

T

TLR : Toll-like receptors
 Th1 : lymphocyte T helper de type 1
 Th2 : lymphocyte T helper de type 2
 TNF-α : facteur de nécrose tumorale α

TNF : facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor*)

Listes des figures

1 <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> (MATTHIEU KILLOUGH ET AL.,2022)	3
FIGURE 2 MECANISME DE RESISTANCE ANTIBIOTIQUE CHEZ <i>P. AERUGINOSA</i> (LUKE L. PROCTOR ET AL., 2021)	7
FIGURE 3 : LES M Φ TISSULAIRES REMPLISSENT D'IMPORTANTES FONCTIONS HOMEOSTATIQUES (PETER J. MURRAY.,2011).....	9
FIGURE 4 ORIGINE ET AUTO-RENOUVELLEMENT DES M Φ (FAN DE XUELI, 2016).	10
FIGURE 5 : POLARISATION M Φ M1/M2 (YOUHAN WANG.2019).....	11
FIGURE 6 DIAPHONIE IMMUNO-EPIGENO-METABOLIQUE DANS L'IMMUNITE INNEE ENTRAINEE.(GEORGE HAJISHENGALLIS ET AL.,2019)	13
FIGURE 7 : DEVELOPPEMENT DES ERYTHROCYTES	14
FIGURE 8 : INTERACTIONS ENTRE LES GR SAINS OU OXYDES/SENESCENTS ET LES CELLULES IMMUNITAIRES (ADAPTE DE BUTTARI ET AL., 2015)	16

Introduction

Pseudomonas aeruginosa est un pathogène polyvalent capable de provoquer diverses infections chez l'être humain. Bien que des infections communautaires à *P. aeruginosa* puissent se produire, la majorité des cas se manifestent dans les établissements de santé, en particulier chez les personnes immunodéprimées et autres patients très vulnérables, tels que ceux des unités de soins intensifs [1]. En général, cette bactérie se propage par les voies respiratoires et urinaires, entraînant des infections sanguines et étant responsable de brûlures, de dermatites de spa et d'infections de l'oreille externe [2]. C'est une bactérie est un aérobie facultatif qui peut croître à la fois par respiration aérobie et anaérobie, le nitrate servant d'accepteur terminal d'électrons [3].

Le système immunitaire inné de l'hôte est la première ligne de défense contre les microbes et les infections [4], avec les macrophages (MΦs), des cellules immunitaires phagocytaires innées, jouant un rôle crucial dans les mécanismes de défense de l'hôte [5], reconnaissant, englobant et tuant les microorganismes. Les MΦs sont des cellules sentinelles présentatrices d'antigènes qui peuvent développer des capacités microbicides améliorées après avoir été stimulées par des produits microbiens [7]. Ils se caractérisent par leur grande plasticité et leur capacité à changer de phénotype en réponse à différents stimuli environnementaux [8], donnant un aperçu des différentes fonctions des MΦs et de leurs états après polarisation, les divisant en deux types : M1 et M2, qui diffèrent en termes de récepteurs, d'expression des cytokines et chimiokines, et de fonctions effectrices.

Les macrophages M1 activés de manière classique se caractérisent par leur sensibilité à deux signaux, à savoir les cytokines inflammatoires de type 1 et les produits microbiens. Les macrophages M2 activés de manière alternative sont des immunomodulateurs moins microbicides comprenant au moins trois sous-ensembles : M2a, M2b et M2c [9]. Les macrophages répondent généralement aux infections bactériennes en régulant à la hausse les gènes impliqués dans la polarisation M1.

Les érythrocytes constituent le type de cellule sanguine le plus important quantitativement. Le nombre de globules rouges dans le sang se situe normalement entre 4,5 et 5,5 millions/mm³. La masse des globules rouges représente environ 37 à 43 % du volume sanguin chez les femmes, tandis qu'elle est d'environ 43 à 49 % chez les hommes [11]. Ça devient évident que ces cellules ne sont pas simplement des transporteurs d'oxygène, mais qu'elles participent de

Introduction

manière complexe à la défense immunitaire. Elles agissent comme cibles pour les complexes immuns, marquant les agents pathogènes pour les attaquer et facilitant l'élimination des agents pathogènes par les cellules immunitaires, jouant un rôle dans la signalisation immunitaire et la production de molécules antimicrobiennes [12].

De plus, l'immunité innée est médiée par l'activation de voies immunitaires et métaboliques conduisant à une reprogrammation épigénétique permettant une réponse immunitaire efficace contre plusieurs bactéries pathogènes, un processus appelé "immunité entraînée".

Dans la présente étude, nous avons évalué l'effet bidirectionnel des MΦs et des GR sur l'immunité innée entraînée médiée par le cholestérol lors de l'infection par *P. aeruginosa*.

I. Revue de la littérature

I. 1. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa a été appelée de nombreux noms en fonction de sa coloration bleu-vert caractéristique produite lors de sa culture. Dans les années 1850, Sédillot a été le premier à constater que la décoloration des pansements chirurgicaux était liée à un agent transférable [1]. En 1860, Fordos a extrait le pigment qui donne la couleur bleue, et en 1862, Lucke a été le premier à l'associer à des organismes en forme de bâtonnet. La culture pure de *P. aeruginosa* a été isolée avec succès en 1882 par Carle Gessard [1].

I.1.1 Caractéristiques de *P. aeruginosa*

Il s'agit d'une bactérie hétérotrophe, mobile, en forme de bâtonnet, à Gram négatif, mesurant environ 1 à 5 micromètres de longueur et 0,5 à 1,0 micromètres de largeur, aérobie facultatif, avec le nitrate comme accepteur terminal d'électrons. En anaérobie, *P. aeruginosa* peut également se développer en utilisant l'arginine et possède des capacités fermentaires restreintes, ce qui entraîne généralement une croissance très lente voire nulle. Plus de 100 molécules organiques peuvent être utilisées par l'organisme comme source de carbone et/ou d'énergie. *P. aeruginosa* se développe à une température de 37 °C, mais peut survivre à des températures allant de 4 à 42 °C [2].

Les souches de *P. aeruginosa* ont des génomes plus volumineux que la plupart des bactéries séquencées. Leur génome est constitué d'un seul chromosome circulaire et de plusieurs plasmides [3].

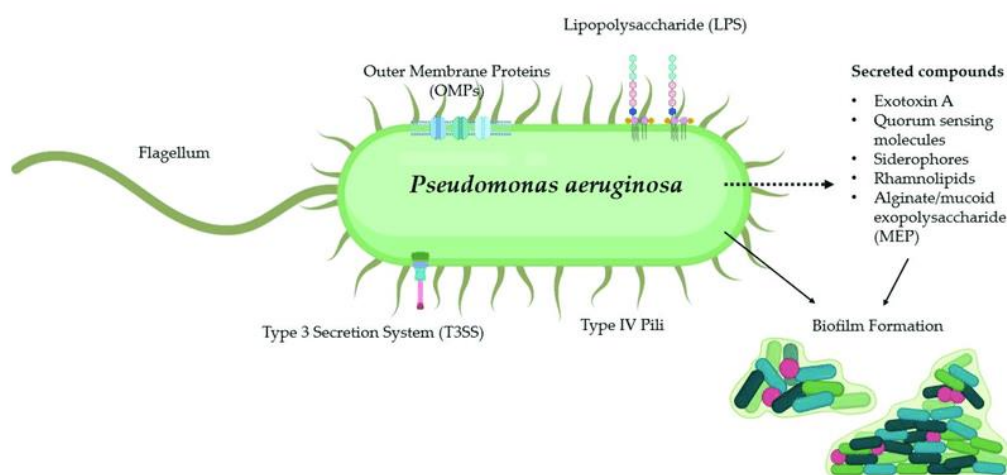


Figure 1 *Pseudomonas aeruginosa* (Matthieu Killough et al., 2022)

I.1.2. Habitat de *P. aeruginosa*

On peut trouver *P. aeruginosa* dans de nombreux milieux environnementaux différents et on peut l'isoler de différentes sources vivantes, telles que les plantes, les animaux et les humains.

P. aeruginosa a pu survivre dans des environnements communautaires et hospitaliers Grâce à sa capacité à survivre avec des besoins nutritionnels réduits et à supporter différentes conditions physiques. Au sein de l'établissement hospitalier, on peut détecter *P. aeruginosa* à partir de différentes sources, telles que le matériel de thérapie respiratoire, les antiseptiques, le savon, les éviers, les ambulances, les médicaments et les piscines de physiothérapie et d'hydrothérapie.

Cette bactérie peut également être présente dans des réservoirs communautaires, tels que les piscines, les bains à remous, les solutions pour lentilles de contact, les humidificateurs domestiques, le sol et la rhizosphère, ainsi que les légumes[4].

I.1.3. Facteur de virulence de *P. aeruginosa*

P. aeruginosa est responsable d'une large gamme d'infection en produisant un large éventail de facteurs de virulence, à la fois intracellulaires et extracellulaires, qui permettent à la bactérie de survivre dans différents hôtes et dans l'environnement. Ils jouent un rôle crucial dans différentes étapes de l'infection et permettent à *P. aeruginosa* de coloniser son hôte [5].

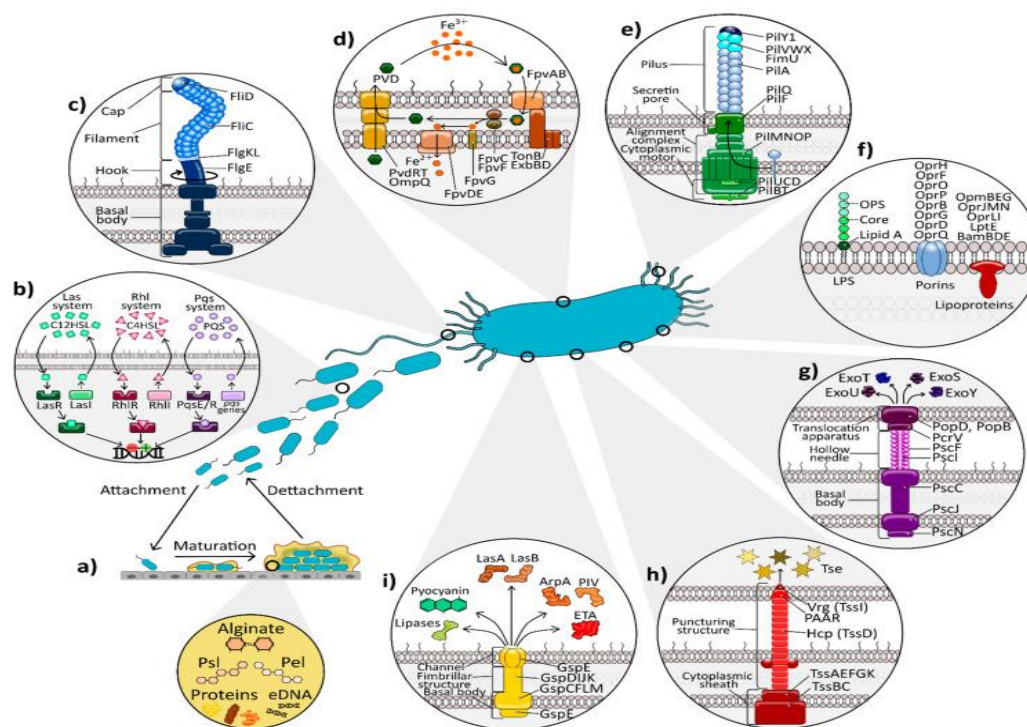


Figure 1 : Présentation schématique des principaux facteurs de virulence utilisés par *P. aeruginosa*. (a) capacité de formation de biofilm et composition de la matrice extracellulaire des; (b) les trois principaux systèmes de détection de quorum (QS); (c) les flagellines FliC et FliD incorporées dans la structure flagellaire ; (d) sidérophore pyoverdine (PVD) comme système d'absorption du fer ; (e) pili de type 4 (T4P); (f) lipopolysaccharide (LPS) et protéines de la membrane externe (OMP) ; (g) le système de sécrétion de type III (T3SS) et ses quatre effecteurs principaux ; (h) le système de sécrétion de type VI (T6SS); (i) le système de sécrétion de type II (T2SS) (Irene Jurado-Martin et al,2021)

I.1.3.1. Facteurs impliqués dans l'adhérence et la motilité

I.1.3.1.1. Le flagelle

Le flagelle joue un rôle crucial dans la mobilité de la bactérie, facilite l'assimilation des nutriments et semble avoir un rôle indirect dans l'adhésion des cellules. Son rôle dans la pathogenèse est clair, car la virulence des souches non flagellées est considérablement réduite de plus les bactéries mutantes, qui ne possèdent pas de flagelles, sont moins invasives que la souche mobile. La présence du flagelle est cruciale dans les phases initiales du développement du biofilm bactérien *in vitro*[6].aussi il participe à l'adhérence aux cellules épithéliales respiratoires [7]

I.1.3.1.2. Les pili de type IV

L'infection initiale de la bactérie aux cellules épithéliales des muqueuses se fait grâce aux pili de type IV, qui sont également impliqués dans la phagocytose. Les micro-organismes qui ne peuvent pas se fixer sur les muqueuses perdent ainsi la capacité d'infecter[8]. Ces pili de type IV, rétractables, participent également à un mécanisme de déplacement spécifique, indépendant du flagelle, connu sous le nom de "motilité de twitching", qui est dominant dans les mouvements à l'interface de surfaces solides.[8]

I.1.3.1.3. Les lipopolysaccharides

LPS est un composant principal de la membrane externe de *P. aeruginosa*. Il est composé de trois entités synthétisées séparément le lipide A, l'antigène O et le noyau. Son rôle consiste à l'activité endotoxinique et la spécificité antigénique de la bactérie [9].

I.1.3.1.4 Facteur d'attachement type fimbriae (ou Cup)

Pour *P. aeruginosa*, ces éléments d'attachement jouent un rôle crucial dans l'adhérence à surfaces abiotiques telles que le verre et le plastique, ainsi que dans la création du biofilm. [10]

I.1.3.2. Facteurs impliqués dans la colonisation de l'hôte

I.1.3.2.1 Exotoxine

L'exotoxine est produite lorsque des cellules bactériennes entrent en contact avec des cellules eucaryotes et si le milieu environnant est pauvre en Ca^{2+} . Le cytosquelette et l'arrondissement des cellules eucaryotes *in vitro*[11]. Sont réarrangés par Exos et ExoT. L'Exos n'est pas indispensable pour commencer l'infection, mais plutôt pour détruire les tissus au niveau de l'inflammation et favoriser la propagation des bactéries. Une fois introduite dans la cellule eucaryote, cette protéine s'attaque aux filaments d'actine, ce qui entraîne une cytotoxicité et une résistance à la phagocytose. [12]

I.1.3.2.2. Elastase

L'élastase de la bactérie *P. aeruginosa* est l'un des douze facteurs de virulence secrétés lors d'une infection[13]. Elle agit in vitro en dégradant l'élastine et le collagène, ainsi qu'en protéolysat l'immunoglobuline IgG et en inhibant la protéinase du sérum. Cela démontre clairement son potentiel pathogène lors d'une infection par *P. aeruginosa*. L'élastase de *P. aeruginosa*, également connue sous le nom de Pseudolysin, est une métalloprotéinase à zinc de la famille M4, également connue sous le nom de métalloprotéase neutrophile [14].

I.1.3.2.3. Les rhamnolipides

Il s'agit de glycolipides extrinsèques thermostables qui ont la capacité d'émulsionner les phosphates membranaires grâce à leur activité détergente. Elles altèrent le déplacement des mucus et les mouvements des ciliés de l'épithélium respiratoire humain. De plus, elles empêchent la phagocytose et jouent également un rôle dans le maintien de l'organisation des biofilms[15]. Ainsi, elles jouent un rôle dans l'invasion du tissu pulmonaire par *P. aeruginosa* et sont présentes en grande quantité dans les crachats de patients atteints de mucoviscidose infectés par cette bactérie[16].

I.1.3.2.4. Les chromophores

Comme la majorité des bactéries Gram négatif aérobies, *P. aeruginosa* rencontre un problème d'insolubilité du fer (III) et doit donc produire des molécules qui chélatent le fer (III), les sidérophores. Ce microorganisme peut extraire du fer des transferrines, des ferritines, de l'hémoglobine et d'autres protéines de l'hôte qui contiennent du fer grâce à ces protéines[17]. Par la suite, un récepteur spécifique à la surface de la membrane externe (FpvA) capte le complexe ferri-sidérophore obtenu. Deux types de sidérophores sont produits par *P. aeruginosa* : la pyoverdine et la pyocheline. [18]

1.1.3.2.5. Quorum sensing

Le quorum sensing (QS) est le principal mécanisme de régulation de la pathogénicité et de l'adaptation écologique chez *P. aeruginosa* [19]. La base de ce système de régulation repose sur la capacité des bactéries à communiquer entre elles, ce qui leur permet de coordonner leur comportement et de fonctionner comme un organisme pluricellulaire[20] .

I.1.4. Résistance antibactérienne de *P. aeruginosa*

On définit généralement la multirésistance chez *P. aeruginosa* comme la résistance ou la diminution de la sensibilité à au moins trois types d'antibiotiques actifs sur les souches sauvages : (1) Les β -lactamines non carbapénèmes (pénicillines, céphalosporines et *P. aeruginosa*) ; (2) Les carbapénèmes ; (3) Les fluoroquinolones et (4) Les aminosides.

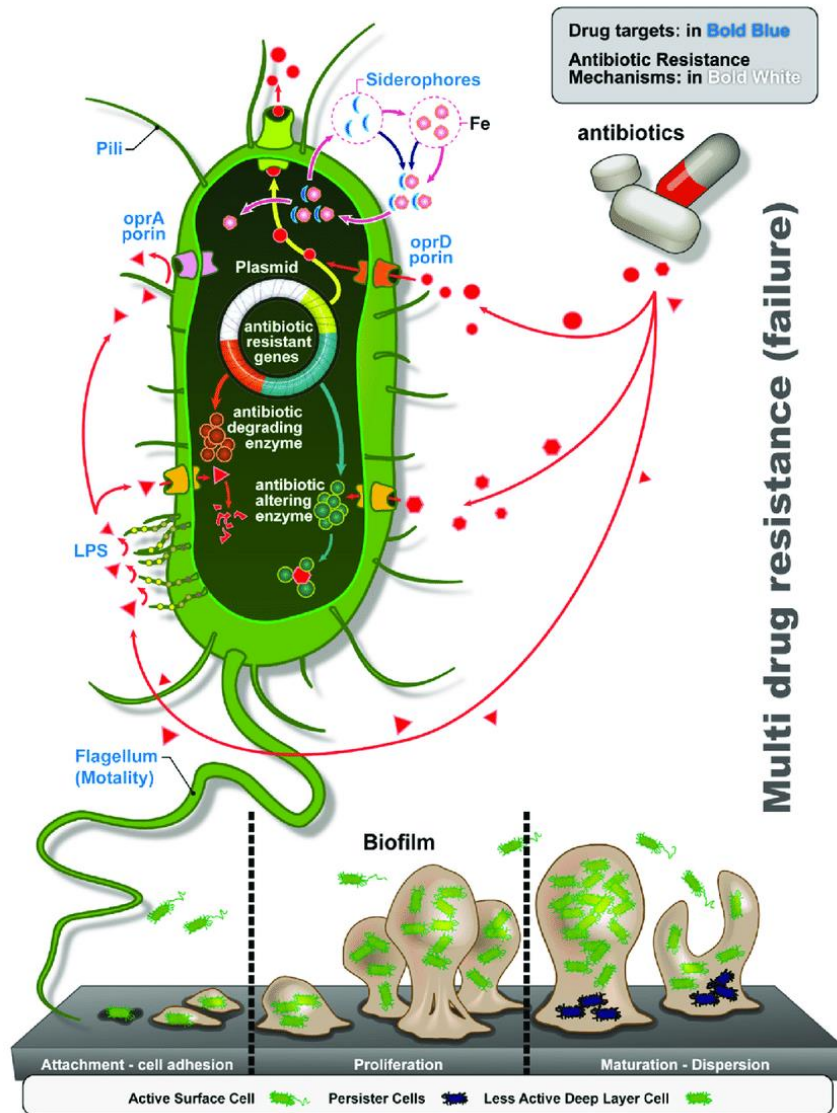


Figure 2 Mécanismes de résistance antibiotique chez *P. aeruginosa* (Luke L. Proctor et al., 2021)

I.1.5. Réponse immunitaire innée lors de l'infection à *P. aeruginosa*

Le système immunitaire inné est indispensable pour gérer les infections par *P. aeruginosa*. Les phagocytes professionnels, principalement les monocytes/macrophages et les neutrophiles, jouent un rôle essentiel dans ce processus en éliminant les microbes envahisseurs et en produisant des agents antimicrobiens. De nombreux motifs moléculaires associés aux microbes (PAMPs) conservés ont été associés à l'activation de la réponse immunitaire innée de l'hôte à *P. aeruginosa*. Les PAMPs sont repérés par un groupe de récepteurs codés par les cellules du système immunitaire présentes dans les tissus dits sentinelles (mastocytes, macrophages et cellules dendritiques tissulaires), les PRR (Pattern recognition receptor), qui incluent des récepteurs de surface cellulaire de type Toll (TLR) et des récepteurs cytosoliques de type Nod (NLR). La molécule MyD88, adaptatrice pour presque tous les TLRs, est indispensable pour gérer la cascade d'activation des cellules immunitaires. [21] Les différents

acteurs de l'immunité interagissent directement ou par la sécrétion de cytokines et de chimiokines lors de l'infection afin de détruire les pathogènes [22].

I.1. Macrophage

I.2.1. Caractéristiques générales des macrophages

Les macrophages(M ϕ) sont des cellules résidents dans les tissus et sont capables d'ingérer différentes pathogènes et agents infectieux. Aeschoff a défini les M ϕ en 1924 comme des cellules du système réticulo-endothélial (RES). Cela signifiait que les M ϕ provenaient, vivaient et se renouvelaient dans ce tissu, qui regroupe les cellules de Kupffer du foie, les cellules tapissant les sinus de la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse et les cellules endothéliales. Ralph Van Furth a suggéré l'existence du système de phagocytes mononucléaires à la fin des années 1960. Tous les M ϕ , y compris les M ϕ tissulaires et les cellules inflammatoires (M ϕ recrutés lors de l'inflammation, c'est-à-dire aussi les M ϕ dérivés), sont présents dans ce système[23].

Ces cellules sont des cellules immunitaires innées très hétérogène qui peuvent être issues de monocytes, qui sont eux même dérivées de cellules précurseurs myéloïdes de la moelle osseuse [24] , de plus elles sont classées en sous-populations en fonction de leur emplacement anatomique et de leur phénotype fonctionnel. Les ostéoclastes (os), les M ϕ alvéolaires (poumon), les histiocytes (tissu conjonctif interstitiel) et les cellules de Kupffer (foie) sont des M ϕ spécialisés résidants dans les tissus. Les M ϕ de la zone marginale de la rate et les M ϕ sinusaux sous-capsulaires des ganglions lymphatiques (LN) sont des populations distinctes de M ϕ présentes dans les organes lymphoïdes secondaires. Le cerveau (microglies), les yeux et les testicules sont des sites immuno-privilegiés où des sous-populations différentes de M ϕ patrouillent également. Ces sous-populations de M ϕ propres aux tissus consomment des substances étrangères et recrutent des M ϕ supplémentaires dans la circulation lors d'une infection ou après une blessure. [25]

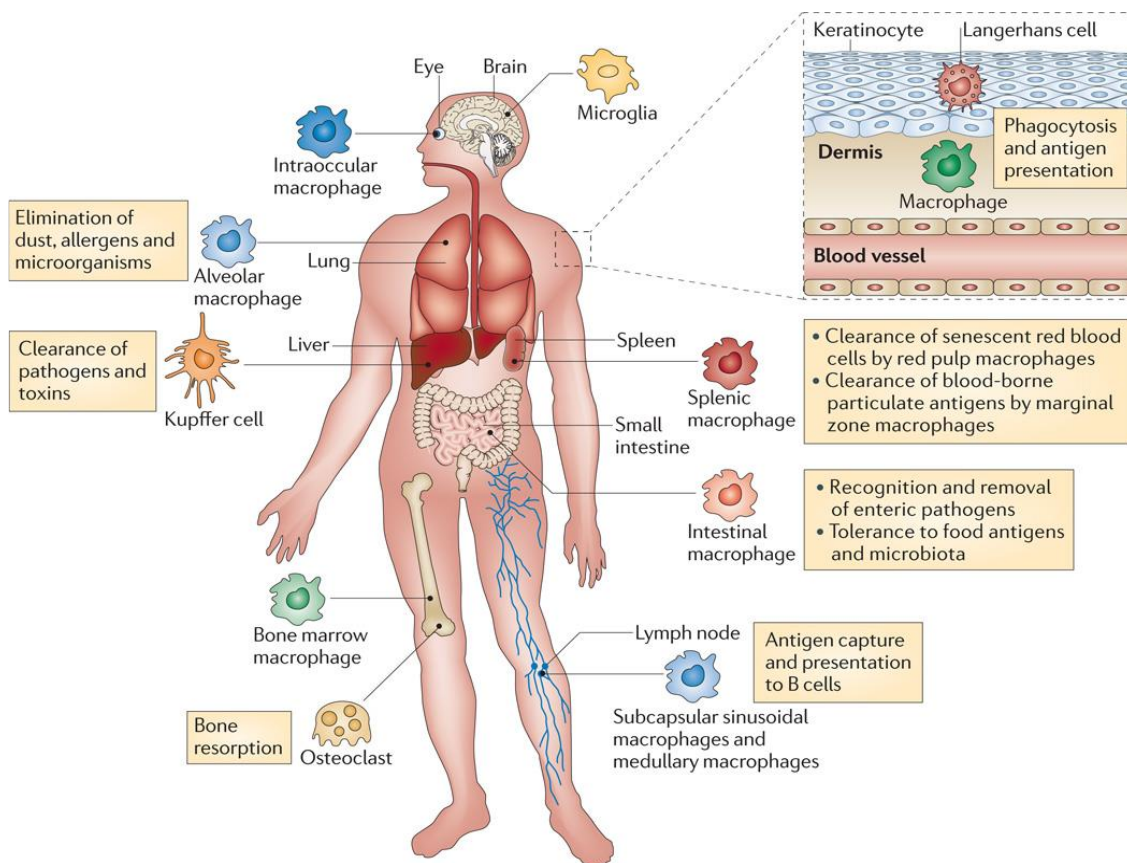


Figure 3 : Les Mφ tissulaires remplissent d'importantes fonctions homéostatiques (Peter J. Murray.,2011)

1.2.2. L'origine des Mφ

Les Mφ tissulaires peuvent provenir de deux origines différentes : soit de progéniteurs embryonnaires, soit de monocytes sanguins. Les populations principales de Mφ se forment avant la naissance [26]. Ces cellules se forment à partir de Mφ primitifs du sac vitellin ou de monocytes hépatiques fœtaux embryonnaires et se reconstituent elles-mêmes. Les premiers progéniteurs érythromyéloïdes (EMP) sont produits par les Mφ du sac vitellin, tandis que les C-Myb + EMP tardifsensemencent le foie fœtal et produisent des monocytes fœtaux. Les EMP précoces et les EMP c-Myb + tardifs se produisent dans le sac vitellin[27]. Les microglies sont principalement préparées par les Mφ du sac vitellin, tandis que les monocytes fœtaux se distinguent en grande partie des autres Mφ. Dans le derme et les tissus intestinaux, les Mφ sont renouvelés par des monocytes adultes provenant de HSC[28]. Par ailleurs, il existe des Mφ à double origine dans la rate, les reins et le pancréas [29].

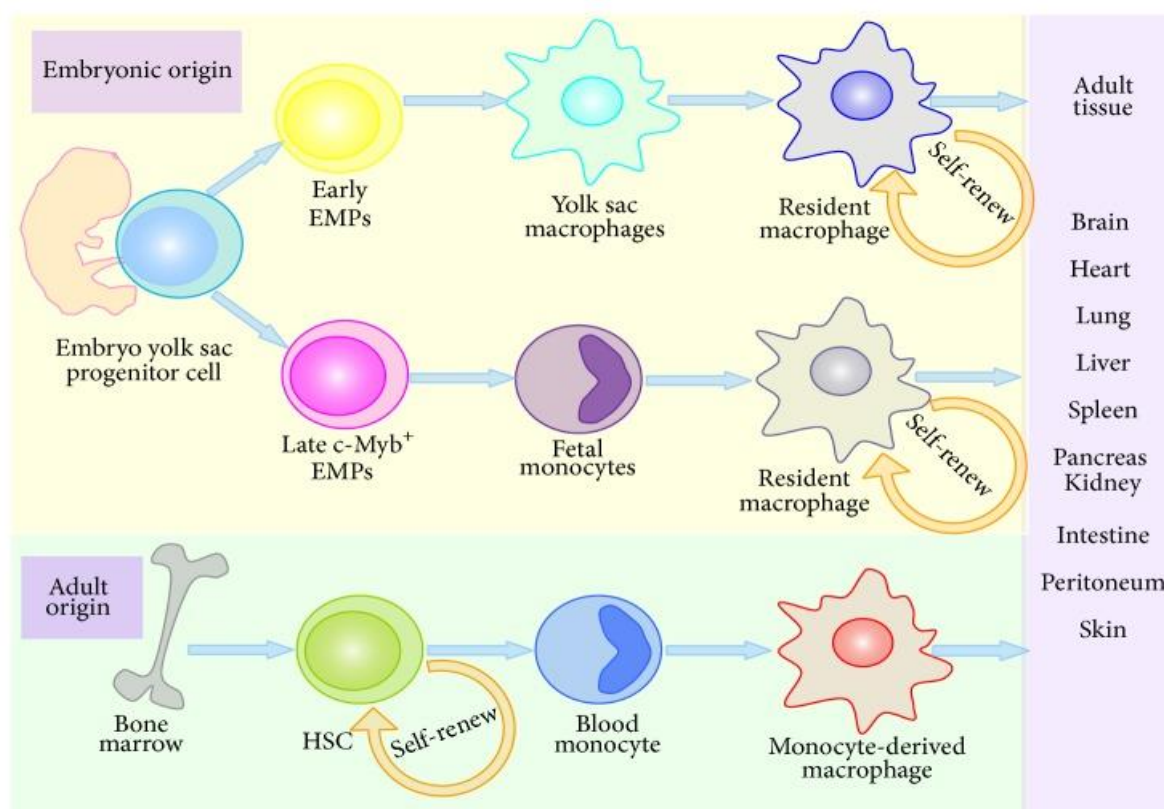


Figure 4 Origine et auto-renouvellement des Mφ (Fan de Xueli, 2016).

I.2.3. Polarisation phénotypique du macrophage

La polarisation des Mφ désigne l'état d'activation des Mφ, généralement divisés en M1, qui sont des Mφ pro-inflammatoires, qui sont activés de manière classique, ou M2, qui sont des Mφ anti-inflammatoires, qui sont activés de manière alternative[30]. La polarisation des Mφ classiquement activés est provoquée par l'exposition à des molécules inflammatoires comme les lipopolysaccharides (LPS) ou les cytokines des cellules T auxiliaires de type 1 (Th1) comme l'interféron gamma (IFN-γ), le GM-CSF et le TNF-α. Par ailleurs, les Mφ activés de manière alterne se polarisent en réponse aux cytokines Th2 présentes dans le microenvironnement, comme l'IL-4 et l'IL-13.

Immédiatement, après la formation d'une plaie, les Mφ M1 sont recrutés et participent à la réponse initiale à l'inflammation dans le cadre de la réponse immunitaire. Ces Mφ augmentent l'inflammation locale en sécrétant de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) afin de supprimer les agents pathogènes ou autres corps étrangers du site blessé. Les niveaux élevés d'IL-12, d'IL-23, d'IL-6, de TNF-α, d'IL-1α, d'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) et d'IL-1β sont des cytokines des Mφ M1 impliqués dans ce processus[31]. Par la suite, il a été démontré que l'IL-4 et l'IL-13 ne sont pas seulement

des inhibiteurs de l'activation des Mφ, mais qu'ils induisent une forme alternative d'activation des Mφ M2.

Il est maintenant connu que plusieurs autres cytokines peuvent influencer la polarisation de M2. L'IL-33 fait partie de la famille des cytokines IL-1 qui est liée à la polarisation Th2 et M2. La polarisation des Mφ alvéolaires induite par l'IL-13 est amplifiée par l'IL-33, ce qui entraîne un phénotype M2 qui se distingue par une régulation positive de M1, de l'arginase 1, de CCL24 et de CCL17, qui jouent un rôle dans l'éosinophilie pulmonaire et l'inflammation [32]. Une autre cytokine liée au TH2, l'IL-21, est responsable de l'activation M2 des Mφ. L'activation et la polarisation des Mφ sont également influencées par les facteurs stimulant les colonies[33].

Les cellules M1 présentent un phénotype IL-12 élevé, IL-23 élevé et IL-10 faible. Elles sont des producteurs efficaces de molécules effectrices (intermédiaires réactifs de l'oxygène et de l'azote) ainsi que de cytokines inflammatoires (IL-1 β, TNF, IL-6), et jouent un rôle clé en tant que cellules inductrices et effectrices des réponses Th1 polarisées [34]. De plus, elles médiatisent la résistance contre les parasites intracellulaires, les tumeurs et les bactéries. Les Mφ M2 présentent un phénotype faible d'IL-12, d'IL-23 et d'IL-10 élevée, avec une capacité variable à synthétiser des cytokines inflammatoires, en fonction du signal utilisé. En général, les cellules M2 ont des niveaux élevés de récepteurs de type scavenger, mannose et galactose, et le métabolisme de l'arginine est transféré vers l'ornithine et les polyamines. [35]

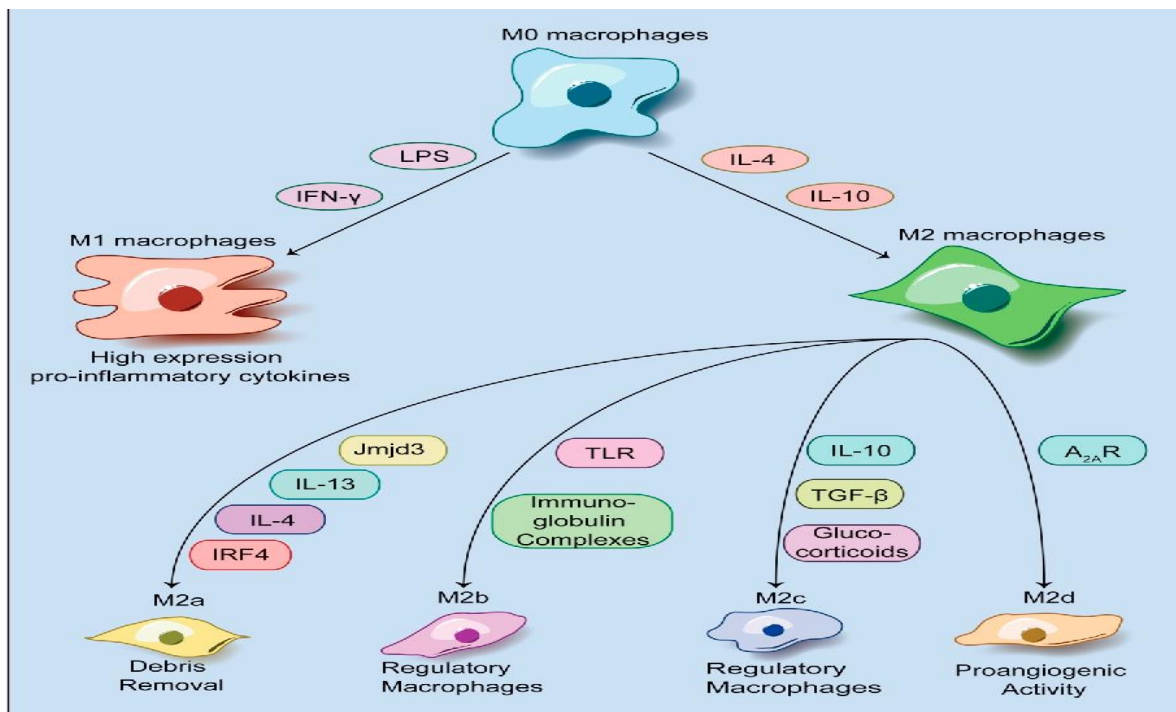


Figure 5 : Polarisation Mφ M1/M2 (Youhan Wang.2019)

Le métabolisme lipidique joue un rôle crucial dans la modulation de la réponse immunitaire des M ϕ . Le cholestérol et ses dérivés peuvent avoir des effets pro- et anti-inflammatoires, et leur équilibre est finement régulé par des facteurs tels que LXR et le 25-HC[36] aussi joue un rôle crucial dans l'immunité entraînée des M ϕ en modulant la réponse inflammatoire, le métabolisme lipidique, la présentation de l'antigène et la costimulation des lymphocytes T, et potentiellement la mémoire immunitaire

I.2.4. Immunité entraînée dépendante du métabolisme de CHOL

L'immunité entraînée, découverte récente dans le domaine de l'immunologie, bouleverse notre compréhension des mécanismes de défense de l'organisme. Contrairement à l'immunité acquise, qui repose sur la reconnaissance spécifique d'agents pathogènes par des lymphocytes, l'immunité entraînée offre une protection plus large et durable contre les infections, en "entraînant" les cellules du système immunitaire inné à mieux combattre les envahisseurs.

Est un processus par lequel les cellules immunitaires, telles que les M ϕ , développent une mémoire immunologique après une exposition à un stimulus microbien initial. Cette mémoire permet aux M ϕ de répondre plus rapidement et plus efficacement aux infections ultérieures. Le métabolisme lipidique joue un rôle crucial dans l'immunité entraînée, et le cholestérol, en particulier, a plusieurs fonctions importantes dans les M ϕ activés [37] :

- Activant, un récepteur nucléaire, qui supprime l'inflammation et favorise la résolution de la réponse immunitaire.
- Modifiant l'homéostasie membranaire pour assurer une signalisation cellulaire et une fonction immunitaire optimales.
- Contribuant à la présentation de l'antigène et à la Co-stimulation des lymphocytes T, cellules essentielles pour la défense contre les infections.
- Peut modifier l'épigénétique des M ϕ , influençant leur capacité à répondre aux infections ultérieures.

Le cholestérol pourrait être important pour la maintenance des cellules mémoires des M ϕ

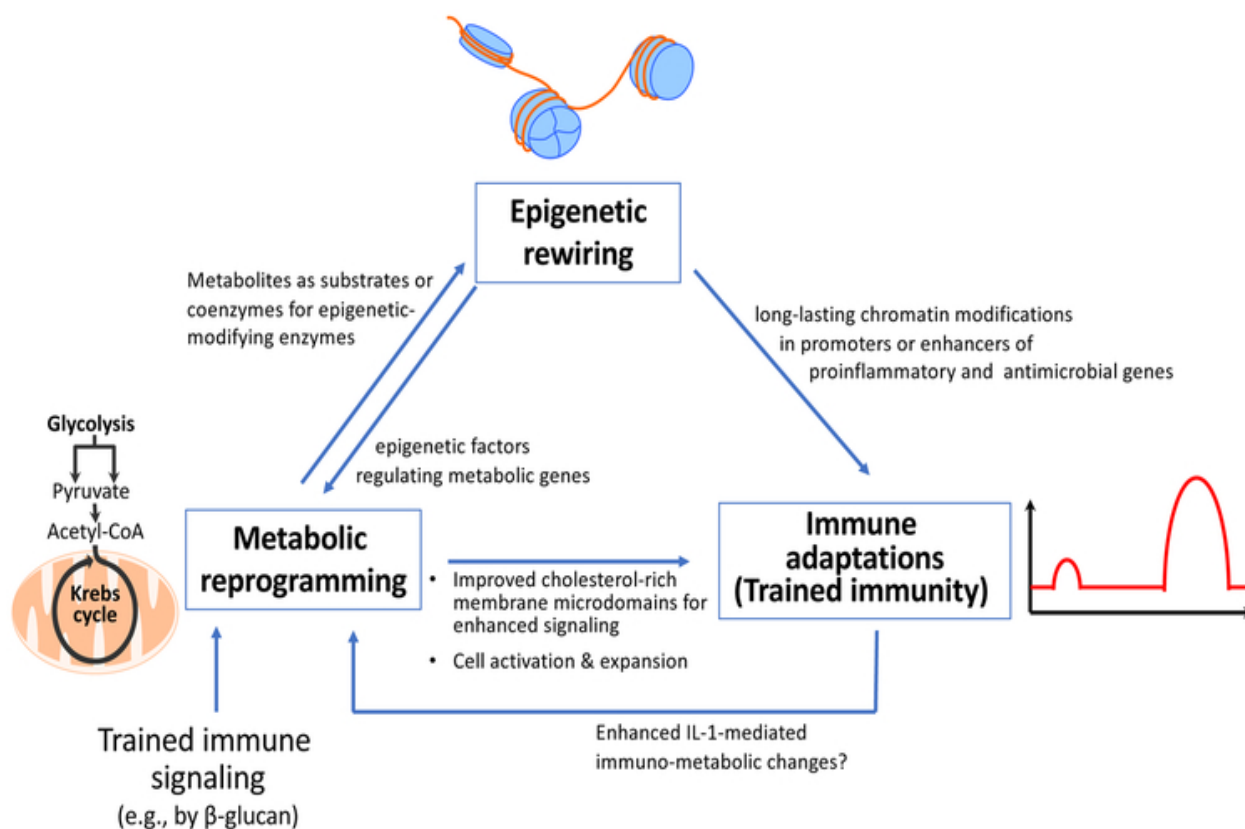


Figure 6 Diaphonie immuno-épigéno-métabolique dans l'immunité innée entraînée. (George Hajishengallis et al., 2019)

I.2. Erythrocytes :

I.3.1. Caractéristiques générales

Le globule rouge est le composant cellulaire le plus abondant du sang (> 99 %), avec un nombre total dans le corps humain, s'élève à environ 30 000 milliards dans un microlitre de sang humain. En général, la durée de vie des érythrocytes humains est comprise entre 100 et 120 jours. Ce sont des cellules hautement différenciées qui ont perdu tous les organites et la majorité des mécanismes intracellulaires pendant leur phase de maturation[38]. Cette structure cellulaire a été modifiée pour favoriser l'accumulation d'hémoglobine une protéine qui assure l'apport d'oxygène (O_2) aux tissus périphériques. Les érythrocytes ont pour principale fonction de transporter l'oxygène et le dioxyde de carbone. Outre cette fonction d'échange de gaz, ils contribuent également à l'équilibre en préservant contre les dommages oxydatifs et en régulant la répartition du flux sanguin dans le muscle squelettique. Ces cellules jouent un rôle nécessaire dans toutes les étapes de la vie : embryonnaire, fœtale, néonatale, adolescente et adulte [39].

I.3.2. Développement des érythrocytes

Le sac vitellin est le premier lieu de production des cellules de la lignée érythroïde. Les érythroïdes sont des cellules nucléées et de courte durée. Elles proviennent de cellules

mésodermiques dérivées des cellules épiblastiques qui pénètrent par la séquence primitive. Les cellules mésodermiques nouvellement formées se déplacent vers arrière, entrent dans le sac vitellin et s'associent étroitement aux cellules de l'endoderme, ce qui entraîne une interaction entre les deux couches cellulaires nécessaire à l'érythropoïèse. Il est remarquable que les cellules mésodermiques qui se déplacent dans le sac vitellin forment des îlots sanguins qui renferment non seulement des GR, mais aussi des cellules endothéliales [40].

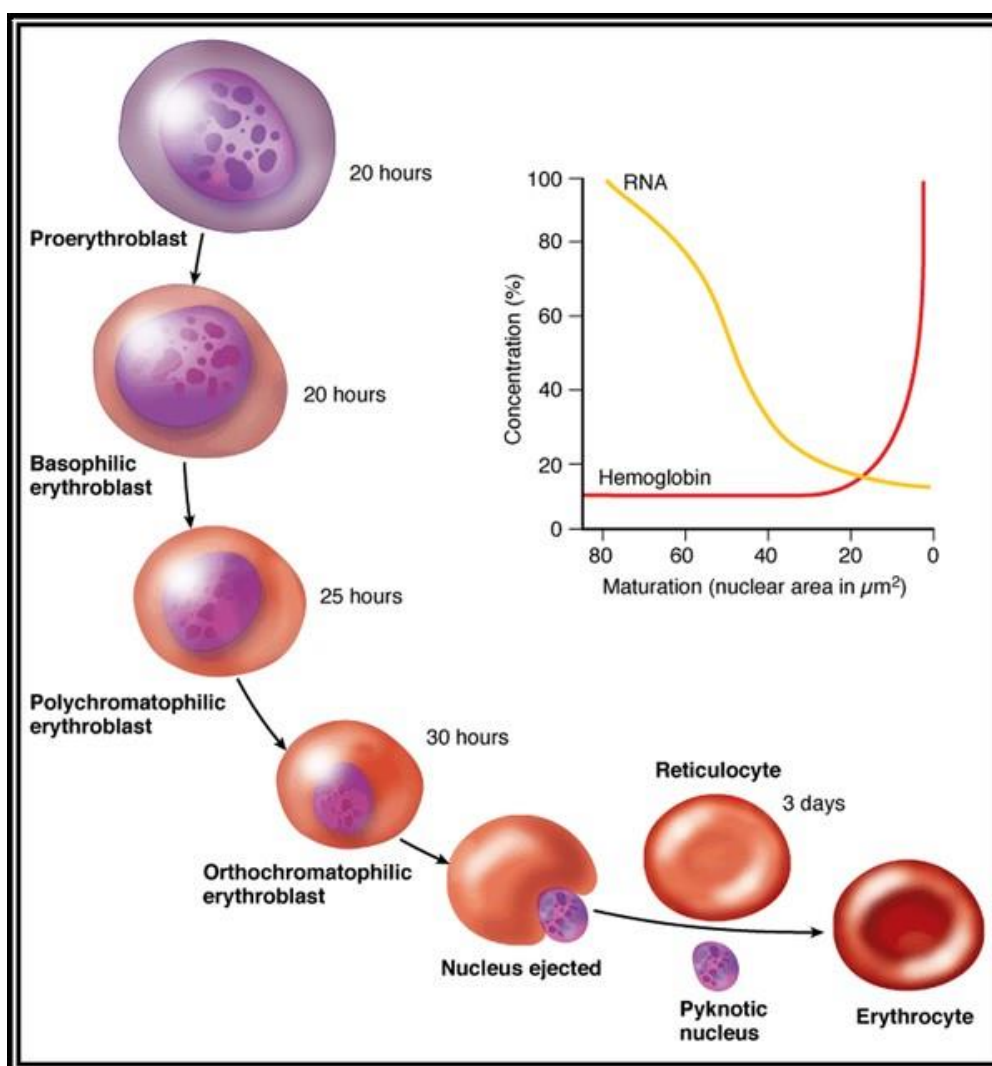


Figure 7 : Développement des érythrocytes

I.3.3. Rôle immunitaire des érythrocytes

Les interactions entre les M ϕ et les GR jouent un rôle crucial dans la clairance et l'équilibre des GR. Les M ϕ résidants du foie et de la rate surveillent les GR qui circulent et éliminent ceux qui sont en fin de vie ou qui ont subi des dommages irréparables de la circulation. De plus, de nouvelles données indiquent que le vieillissement expérimental des GR entraîne une modification de la conformation de CD47, ce qui transforme la molécule d'inhibitrice en

molécule activatrice. Même si les GR ne subissent pas d'apoptose classique car ils ne contiennent pas de noyau, de mitochondries ou d'autres organites cellulaires, le processus qu'ils subissent a déjà été désigné comme « éryptose » en raison de ses nombreuses similitudes avec la mort cellulaire programmée.[43]

I.3.4. Interaction érythrocytes-pathogènes

Il existe une grande variété de parasites qui envahissent les érythrocytes des vertébrés, entraînant un éventail varié de conséquences néfastes et de maladies dans l'organisme hôte [42]. L'environnement de l'hôte est complexe, avec un grand nombre de facteurs biologiques interdépendants, tels que les barrières physiques et biologiques comme la peau et le système immunitaire des muqueuses, qui ont un impact sur la capacité des agents pathogènes à pénétrer l'hôte. Après l'atteinte des barrières primaires par un agent pathogène et son entrée dans le système circulatoire, les érythrocytes peuvent devenir une véritable cible pour la propagation/le transport de l'agent pathogène dans tout l'organisme [43]

I.3.5. Interaction érythrocytes et système immunitaire

Les érythrocytes ont été décrits par Nelson comme étant directement impliqués dans la réaction du complexe immunitaire, suggérant un rôle essentiel pour cette cellule. Plusieurs études ont montré cette interaction entre les érythrocytes et le complexe immunitaire.

Les GR humains sains produisent des composés protéiques qui permettent de préserver la survie des lymphocytes T et d'empêcher l'apoptose des lymphocytes T provoquée par l'activation. En réponse au LPS, les GR sains peuvent également empêcher la maturation complète des DC, ce qui entraîne des caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles typiques des DC immatures/toléro-gènes, telles qu'une production élevée d'IL-10.

Une transition vers la voie anti-inflammatoire des Mφ M2 pourrait être favorisée par des GR sains dans des conditions non inflammatoires. De cette manière, les GR sains peuvent jouer un rôle immunomodulateur en soutenant les mécanismes anti-inflammatoires et antiathérogènes. Les GR subissent un stress oxydatif ou sont stockés dans des conditions où ils présentent un phénotype oxydé/sénescence, ce qui entraîne une altération de l'antigène de surface ou la libération de vésicules extracellulaires.

De cette manière, les GR sains peuvent jouer un rôle immunomodulateur en soutenant les mécanismes anti-inflammatoires et antiathérogènes. Les GR subissent un stress oxydatif ou sont stockés dans des conditions où ils présentent un phénotype oxydé/sénescence, ce qui entraîne une altération de l'antigène de surface ou la libération de vésicules extracellulaires. Ainsi, les GR oxydés/sénescents ou les vésicules dérivées des GR ont la capacité d'accroître la prolifération et l'apoptose des lymphocytes T provoquées par les mitogènes et de stimuler une réponse cytokine pro-inflammatoire et pro athérogène T helper 1 (Th1).

Les GR oxydés/sénescents, qui ne peuvent pas contrôler la maturation des DC causée par le LPS, favorisent la maturation des DC vers un profil de DC qui peut stimuler une réponse cellulaire Th1 pro inflammatoire. Les GR conservés ont la capacité de polariser les Mφ vers la voie classique d'activation des Mφ M1 liée à la production de cytokines pro inflammatoires.[41]

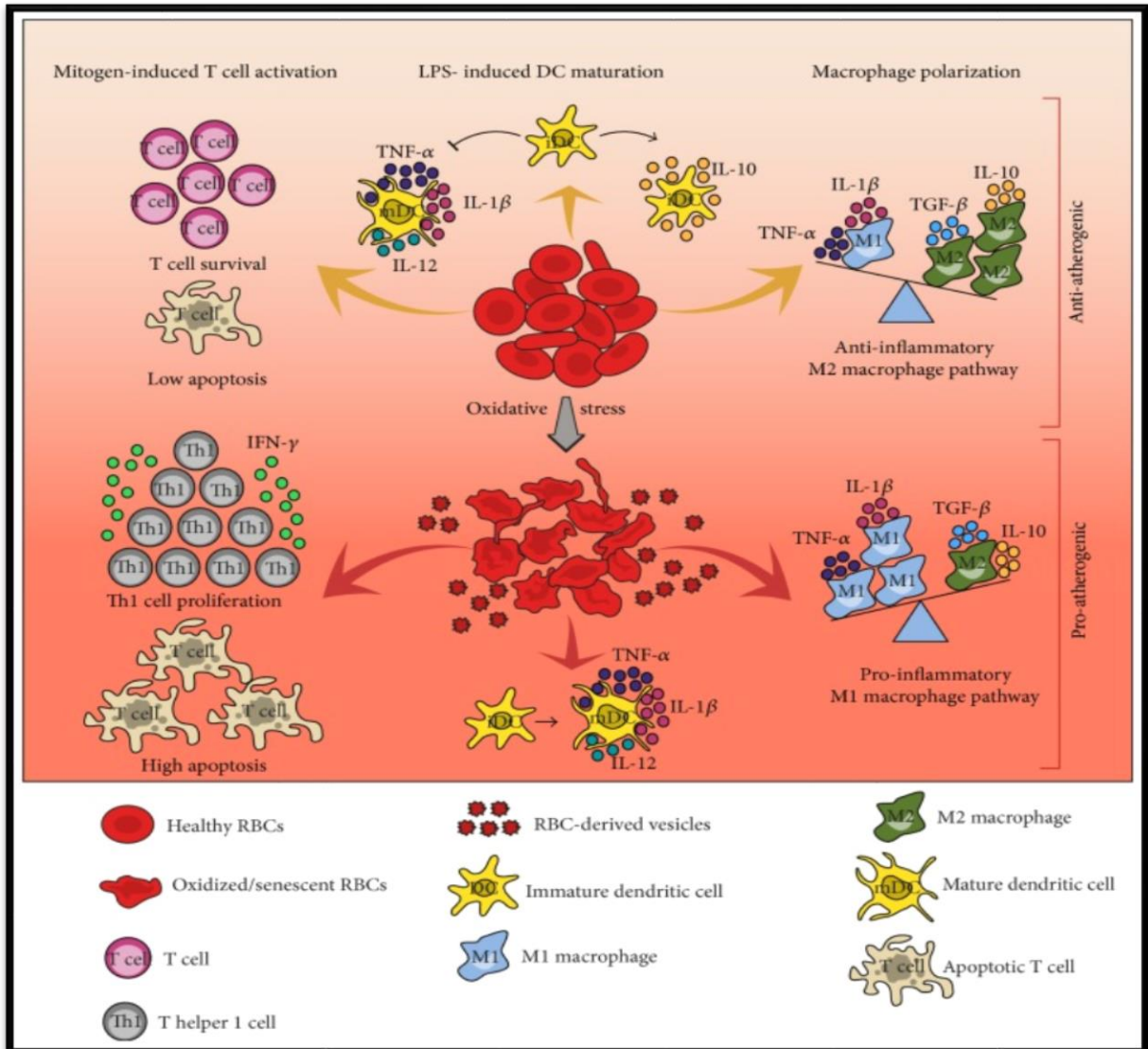


Figure 8 : Interactions entre les GR sains ou oxydés/sénescents et les cellules immunitaires (Adapté de Buttari et al., 2015)

I.3. Problématique

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* représentent un danger alarmant de nos jours, car elles peuvent provoquer des infections aiguës ou chroniques, parfois graves et mortelles. *P. aeruginosa* a également la capacité d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte et de persister au cours des infections chroniques. Renforcer la réponse immunitaire innée contre cette bactérie peut donc aider à l'éradiquer de manière plus efficace. De plus, les macrophages sont des cellules sentinelles présentes partout dans le corps. Leur fonction est de détecter les signes d'agression, que ce soit par des menaces endogènes ou par des agents infectieux. Les érythrocytes, bien qu'ils soient des cellules hautement différenciées qui ont perdu tous leurs organites au cours de leur maturation, ont longtemps été classés comme de simples transporteurs d'oxygène. Cependant, des recherches récentes ont montré qu'ils jouent un rôle important dans la réponse immunitaire innée.

But

Évaluer l'effet bidirectionnel des macrophages et des érythrocytes sur la réponse innée entraînée médiée par le cholestérol lors de l'infection par *P. aeruginosa*.

Objectifs

Mettre en évidence le rôle potentiel des globules rouges (GRs) des macrophages dans l'induction d'une réponse innée entraînée médiée par le cholestérol lors de l'infection par *P. aeruginosa*.

Examiner le rôle des érythrocytes en tant qu'aide potentielle pour les macrophages et *vice-versa* lors de cette réponse immunitaire.

II. Matériel et Méthodes

CONFIDENTIEL

CONFIDENTIEL

CONFIDENTIEL

CONFIDENTIEL

CONFIDENTIEL

CONFIDENTIEL

IV. Discussion :

L'immunité innée, première ligne de défense de l'organisme, joue un rôle crucial dans la lutte contre les infections en reconnaissant et en éliminant rapidement les agents pathogènes. Cependant, cette réponse immunitaire innée est souvent non spécifique et ne procure pas de mémoire immunitaire durable, c'est ici que l'immunité innée entraînée entre en jeu. L'immunité innée entraînée ne nécessite pas d'exposition préalable à un agent pathogène spécifique. Au lieu de cela, elle s'appuie sur l'entraînement des cellules immunitaires innées, telles que les macrophages et les cellules dendritiques, à reconnaître des motifs moléculaires communs aux agents pathogènes [44]. Les macrophages, en tant que sentinelles entraînées de l'immunité innée, jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les infections, ils développent une mémoire immunitaire innée, un processus distinct qui leur permet de reconnaître et de réagir plus efficacement aux agents pathogènes rencontrés précédemment.[45]. Les globules rouges, bien que souvent considérés comme de simples transporteurs d'oxygène, jouent un rôle crucial dans la modulation de la réponse inflammatoire et l'aide aux macrophages dans leur fonction antimicrobienne[46]. Des études récentes ont indiqué que la teneur en cholestérol et son métabolisme intra cellulaire dans les cellules immunitaires sont considérées comme des facteurs déterminants, modulant l'immunité innée et adaptative[47]. Dans notre étude nous avons observées que l'infection des M ϕ et des GR à *P. aeruginosa* induit une augmentation significative de la teneur en CHOL totale. A ce sujet, il a été rapporté que les lipoprotéines de basse densité oxydés (oxLDL) et l'augmentation du CHOL induisent une mémoire immunitaire innée, un processus dans lequel les cellules immunitaire innée myéloïdes et leur progéniteurs interviennent dans l'épigénétique, le remodelage de la chromatine et la reprogrammation fonctionnelle pour créer une réponse à un stimulus précédemment reconnue, permettant une protection contre les infections hétérologues [47] [48]. De plus, l'accumulation du CHOL dans les cellules immunitaires innées favorise l'activation de l'inflammasome et la signalisation des TLR qui boostent les réponse inflammatoires [49]. Par conséquent l'infection des M ϕ et des GR à *P. aeruginosa* pourrait être un facteur d'activation important du processus du mémoire de l'immunité innée « Trained immunity ». Enfin nous avons remarquées que dans les M ϕ la Co culture a augmentée significativement le taux de cholestérol cellulaire totale cependant la coculture avec l'infection a diminuée mais reste supérieure a celles de M ϕ seule non infectées (contrôle). Dans les GR la coculture a diminuée significativement le taux de cholestérol cellulaire totale cependant la coculture avec l'infection a augmentée par rapport aux GR seule non infectées (contrôle). Il serait donc très intéressant de démontrer que les GR ont un effet immunomodulateur sur l'immunité entraînée dépendant du CHOL.

V. Conclusions et perspectives

P. aeruginosa est un pathogène opportuniste, ce qui signifie qu'elle peut causer des maladies chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli. Elle est difficile à traiter car elle est résistante à de nombreux antibiotiques. Par conséquent, il reste une menace majeure pour la santé publique. Les macrophages, des cellules phagocytaires du système immunitaire inné, jouent un rôle crucial dans la défense contre les infections à *P. aeruginosa*. L'interaction bidirectionnelle entre les macrophages et les globules rouges joue un rôle crucial dans la défense de l'hôte contre les infections à *P. aeruginosa*. Les macrophages activent les globules rouges via des mécanismes multiples, les transformant en effecteurs pro inflammatoires qui contribuent à l'élimination des bactéries. En retour, les globules rouges fournissent aux macrophages des molécules essentielles et modulent leur activité, renforçant ainsi la réponse immunitaire innée.

Dans notre étude, nous avons pu démontrer que l'interaction entre les M ϕ et les GR pourrait favoriser la survie et améliorer les fonctions des M ϕ tout en induisant son activité de modulatrice et assistance au cours de l'infection à *P. aeruginosa*. Notre travail rapporte l'effet de l'interaction de M ϕ et de GR sur la réponse immunitaire innée entraînée dépendant du CHOL durant l'infection à *P. aeruginosa* et nous avons constaté que les GR jouent un rôle de immunomodulateur et immunorégulateur, selon l'environnement infectieux en modulant et/ou régulant les activités fonctionnelles globales du M ϕ . Cependant, ces derniers utilisent les RBC principalement comme réservoir.

Perspective

L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* est un problème de santé publique majeur, en particulier chez les individus immunodéprimés. La compréhension des mécanismes de l'immunité contre *P. aeruginosa* est essentielle pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'effet bidirectionnel entre les macrophages et les globules rouges est un élément clé de l'immunité contre *P. aeruginosa*. Une meilleure compréhension de ce rôle pourrait conduire à de nouvelles approches thérapeutiques et/ou prophylactiques contre les infections à *Pseudomonas aeruginosa*.

Références :

- [1] P. D. Lister, D. J. Wolter, et N. D. Hanson, « Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 22, n° 4, p. 582-610, oct. 2009, doi: 10.1128/CMR.00040-09.
- [2] S. P. Diggle et M. Whiteley, « Microbe Profile: *Pseudomonas aeruginosa*: opportunistic pathogen and lab rat », *Microbiol. Read. Engl.*, vol. 166, n° 1, p. 30-33, janv. 2020, doi: 10.1099/mic.0.000860.
- [3] C. K. Stover *et al.*, « Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen », *Nature*, vol. 406, n° 6799, p. 959-964, août 2000, doi: 10.1038/35023079.
- [4] P. D. Lister, D. J. Wolter, et N. D. Hanson, « Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 22, n° 4, p. 582-610, oct. 2009, doi: 10.1128/CMR.00040-09.
- [5] A. Ben Haj Khalifa, D. Moissenet, H. Vu Thien, et M. Khedher, « [Virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and modes of regulation] », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 69, n° 4, p. 393-403, 2011, doi: 10.1684/abc.2011.0589.
- [6] « Perte de virulence associée à l'absence de flagelle chez un mutant isogénique de *Pseudomonas aeruginosa* dans le modèle de souris brûlée - PubMed ». Consulté le: 4 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6818148/>
- [7] M. Feldman *et al.*, « Role of flagella in pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infection », *Infect. Immun.*, vol. 66, n° 1, p. 43-51, janv. 1998, doi: 10.1128/IAI.66.1.43-51.1998.
- [8] H. P. Hahn, « The type-4 pilus is the major virulence-associated adhesin of *Pseudomonas aeruginosa*--a review », *Gene*, vol. 192, n° 1, p. 99-108, juin 1997, doi: 10.1016/s0378-1119(97)00116-9.
- [9] I. M. Szalo, B. Taminiau, et J. Mainil, « Le lipopolysaccharide d'*Escherichia coli* : structure, biosynthèse et rôles », *Ann. Médecine Vét.*, vol. 150, n° 2, 2006, Consulté le: 20 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/7460>
- [10] I. Vallet, J. W. Olson, S. Lory, A. Lazdunski, et A. Filloux, « The chaperone/usher pathways of *Pseudomonas aeruginosa*: identification of fimbrial gene clusters (cup) and their involvement in biofilm formation », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, n° 12, p. 6911-6916, juin 2001, doi: 10.1073/pnas.111551898.
- [11] T. I. Nicas, D. W. Frank, P. Stenzel, J. D. Lile, et B. H. Iglewski, « Role of exoenzyme S in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections », *Eur. J. Clin. Microbiol.*, vol. 4, n° 2, p. 175-179, avr. 1985, doi: 10.1007/BF02013593.
- [12] R. Krall, J. Sun, K. J. Pederson, et J. T. Barbieri, « In Vivo Rho GTPase-Activating Protein Activity of *Pseudomonas aeruginosa* Cytotoxin ExoS », *Infect. Immun.*, vol. 70, n° 1, p. 360-367, janv. 2002, doi: 10.1128/IAI.70.1.360-367.2002.
- [13] L. S. Young, « The role of exotoxins in the pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infections », *J. Infect. Dis.*, vol. 142, n° 4, p. 626-630, oct. 1980, doi: 10.1093/infdis/142.4.626.
- [14] K. Morihara, H. Tsuzuki, M. Harada, et T. Iwata, « Purification of human plasma alpha 1-proteinase inhibitor and its inactivation by *Pseudomonas aeruginosa* elastase », *J. Biochem. (Tokyo)*, vol. 95, n° 3, p. 795-804, mars 1984, doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a134671.
- [15] « Effet des rhamnolipides de *Pseudomonas aeruginosa* sur le transport mucociliaire et le battement ciliaire - PubMed ». Consulté le: 4 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1629083/>
- [16] R. Kownatzki, B. Tümmler, et G. Döring, « Rhamnolipid of *Pseudomonas aeruginosa* in sputum of cystic fibrosis patients », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 1, n° 8540, p. 1026-1027, mai 1987, doi: 10.1016/s0140-6736(87)92286-0.

- [17] « Métabolisme du fer chez les bactéries pathogènes - PubMed ». Consulté le: 4 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11018148/>
- [18] B. Haas, J. Kraut, J. Marks, S. C. Zanker, et D. Castignetti, « Siderophore presence in sputa of cystic fibrosis patients », *Infect. Immun.*, vol. 59, n° 11, p. 3997-4000, nov. 1991, doi: 10.1128/iai.59.11.3997-4000.1991.
- [19] R. S. Smith et B. H. Iglewski, « *P. aeruginosa* quorum-sensing systems and virulence », *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 6, n° 1, p. 56-60, févr. 2003, doi: 10.1016/s1369-5274(03)00008-0.
- [20] M. E. Mattmann *et al.*, « Synthetic ligands that activate and inhibit a quorum-sensing regulator in *Pseudomonas aeruginosa* », *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 18, n° 10, p. 3072-3075, mai 2008, doi: 10.1016/j.bmcl.2007.11.095.
- [21] E. G. Lavoie, T. Wangdi, et B. I. Kazmierczak, « Innate immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* infection », *Microbes Infect.*, vol. 13, n° 14-15, p. 1133-1145, déc. 2011, doi: 10.1016/j.micinf.2011.07.011.
- [22] « (PDF) Dialogue inter-règne entre *Pseudomonas aeruginosa* et les cellules de l'immunité innée. Rôle de la production de L-kynurénine par les bactéries ». Consulté le: 5 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/318258505_Dialogue_inter-regne_entre_Pseudomonas_aeruginosa_et_les_cellules_de_l'immunité_innée_Role_de_la_production_de_L-kynurenine_par_les_bacteries
- [23] P. Italiani et D. Boraschi, « New Insights Into Tissue Macrophages: From Their Origin to the Development of Memory », *Immune Netw.*, vol. 15, n° 4, p. 167, 2015, doi: 10.4110/in.2015.15.4.167.
- [24] A. Espinoza-Jiménez, A. N. Peón, et L. I. Terrazas, « Alternatively Activated Macrophages in Types 1 and 2 Diabetes », *Mediators Inflamm.*, vol. 2012, p. 1-10, 2012, doi: 10.1155/2012/815953.
- [25] P. J. Murray et T. A. Wynn, « Protective and pathogenic functions of macrophage subsets », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 11, n° 11, p. 723-737, oct. 2011, doi: 10.1038/nri3073.
- [26] S. Yona *et al.*, « Fate Mapping Reveals Origins and Dynamics of Monocytes and Tissue Macrophages under Homeostasis », *Immunity*, vol. 38, n° 1, p. 79-91, janv. 2013, doi: 10.1016/j.immuni.2012.12.001.
- [27] M. H. Sieweke et J. E. Allen, « Beyond Stem Cells: Self-Renewal of Differentiated Macrophages », *Science*, vol. 342, n° 6161, p. 1242974, nov. 2013, doi: 10.1126/science.1242974.
- [28] X. Fan, H. Zhang, Y. Cheng, X. Jiang, J. Zhu, et T. Jin, « Double Roles of Macrophages in Human Neuroimmune Diseases and Their Animal Models », *Mediators Inflamm.*, vol. 2016, n° 1, p. 8489251, 2016, doi: 10.1155/2016/8489251.
- [29] S. Epelman, K. J. Lavine, et G. J. Randolph, « Origin and Functions of Tissue Macrophages », *Immunity*, vol. 41, n° 1, p. 21-35, juill. 2014, doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.013.
- [30] P. J. Murray, « Macrophage Polarization », *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 79, p. 541-566, févr. 2017, doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034339.
- [31] J. Muñoz, N. S. Akhavan, A. P. Mullins, et B. H. Arjmandi, « Macrophage Polarization and Osteoporosis: A Review », *Nutrients*, vol. 12, n° 10, p. 2999, sept. 2020, doi: 10.3390/nu12102999.
- [32] M. Kurowska-Stolarska *et al.*, « IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 183, n° 10, p. 6469-6477, nov. 2009, doi: 10.4049/jimmunol.0901575.
- [33] D. C. Lacey *et al.*, « Defining GM-CSF- and Macrophage-CSF-Dependent Macrophage Responses by In Vitro Models », *J. Immunol.*, vol. 188, n° 11, p. 5752-5765, juin 2012, doi: 10.4049/jimmunol.1103426.
- [34] C. A. Dinarello, « Blocking IL-1 in systemic inflammation », *J. Exp. Med.*, vol. 201, n° 9, p. 1355-1359, mai 2005, doi: 10.1084/jem.20050640.

- [35] « Plasticité et polarisation des macrophages dans la réparation et le remodelage des tissus - Mantovani - 2013 - The Journal of Pathology - Wiley Online Library ». Consulté le: 6 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.4133>
- [36] D. Cardoso et E. Perucha, « Cholesterol metabolism: a new molecular switch to control inflammation », *Clin. Sci. Lond. Engl.* 1979, vol. 135, n° 11, p. 1389-1408, juin 2021, doi: 10.1042/CS20201394.
- [37] J. Domínguez-Andrés, L. A. Joosten, et M. G. Netea, « Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism », *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 56, p. 10-16, févr. 2019, doi: 10.1016/j.coi.2018.09.001.
- [38] M. Hamidi et H. Tajerzadeh, « Carrier erythrocytes: an overview », *Drug Deliv.*, vol. 10, n° 1, p. 9-20, 2003, doi: 10.1080/713840329.
- [39] V. Pretini *et al.*, « Red Blood Cells: Chasing Interactions », *Front. Physiol.*, vol. 10, p. 945, juill. 2019, doi: 10.3389/fphys.2019.00945.
- [40] E. Dzierzak et S. Philipsen, « Erythropoiesis: Development and Differentiation », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 3, n° 4, p. a011601, avr. 2013, doi: 10.1101/cshperspect.a011601.
- [41] B. Buttari, E. Profumo, et R. Riganò, « Crosstalk between Red Blood Cells and the Immune System and Its Impact on Atherosclerosis », *BioMed Res. Int.*, vol. 2015, p. 616834, 2015, doi: 10.1155/2015/616834.
- [42] D. Morera et S. A. MacKenzie, « Is there a direct role for erythrocytes in the immune response? », *Vet. Res.*, vol. 42, n° 1, p. 89, 2011, doi: 10.1186/1297-9716-42-89.
- [43] A. J. Davies et M. R. Johnston, « The biology of some intraerythrocytic parasites of fishes, amphibia and reptiles », *Adv. Parasitol.*, vol. 45, p. 1-107, 2000, doi: 10.1016/s0065-308x(00)45003-7.
- [44] G. Hajishengallis, X. Li, I. Mitroulis, et T. Chavakis, « TRAINED INNATE IMMUNITY AND ITS IMPLICATIONS FOR MUCOSAL IMMUNITY AND INFLAMMATION », *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 1197, p. 11-26, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-28524-1_2.
- [45] A. Maheshwari, « Innate Immune Memory in Macrophages », *Newborn Clarksville Md*, vol. 2, n° 1, p. 60-79, 2023, doi: 10.5005/jp-journals-11002-0058.
- [46] J. Turner, M. Parsi, et M. Badireddy, « Anemia », in *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing, 2023. Consulté le: 24 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>
- [47] M. Aguilar-Ballester, A. Herrero-Cervera, Á. Vinué, S. Martínez-Hervás, et H. González-Navarro, « Impact of Cholesterol Metabolism in Immune Cell Function and Atherosclerosis », *Nutrients*, vol. 12, n° 7, p. 2021, juill. 2020, doi: 10.3390/nu12072021.
- [48] M. G. Netea *et al.*, « Defining trained immunity and its role in health and disease », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 20, n° 6, p. 375-388, juin 2020, doi: 10.1038/s41577-020-0285-6.
- [49] A. R. Tall et L. Yvan-Charvet, « Cholesterol, inflammation and innate immunity », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 15, n° 2, p. 104-116, févr. 2015, doi: 10.1038/nri3793.