

Avis de Soutenance

Madame Meryem ALAKA

RECHERCHES BIOMEDICALES Maladies infectieuses et microbiote

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Interactions entre immunité humorale et immunité innée dans les infections virales et bactériennes

Travaux dirigés par Monsieur Benoît DESNUES

Soutenance prévue le **mercredi 16 septembre 2026** à 14h00

Lieu : Bâtiment IHU Méditerranée Infection – Site TIMONE 19-21 bd Jean MOULIN 13005 MARSEILLE

Salle : 8

Composition du jury proposé

M. Benoît DESNUES	Maîtresse de conférences	Aix-Marseille University- IHU Méditerranée Infection	Directeur de thèse
M. Patrice MORAND	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université Grenoble Alpes / CHU Grenoble Alpes	Rapporteur
M. Fabien P. BLANCHET	Chargé de recherche	CNRS – IRIM UMR9004	Rapporteur
Mme Joana VITTE	Professeur des universités	Université de Reims Champagne-Ardenne	Examinatrice
M. Edouard TUAILLON	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université de Montpellier / CHU de Montpellier	Co-directeur de thèse
Mme Laurence CAMOIN	Professeure des universités - praticienne hospitalière	Aix-Marseille University / Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille	Président

Mots-clés : Immunité humorale, SARS-CoV-2, IVIg, Tropheryma whipplei, Immunité cellulaire, Immunomodulation

Résumé :

Les anticorps sont fréquemment considérés comme des marqueurs de protection immunitaire. Pourtant, dans de nombreuses maladies infectieuses, leur présence seule ne permet ni d'expliquer le contrôle de l'infection, ni de prédire l'évolution clinique. Cette thèse s'inscrit dans cette problématique fondamentale et explore l'idée que la signification biologique des réponses humorales dépend étroitement du contexte immunitaire cellulaire dans lequel elles s'inscrivent. À travers l'étude de deux modèles infectieux distincts — l'infection par le SARS-CoV-2 et la maladie de Whipple, liée à l'infection par Tropheryma whipplei — ce travail analyse les interactions entre immunité humorale, immunité innée et réponses cellulaires adaptatives. Dans la première partie, nous avons étudié les interactions entre le SARS-CoV-2 et les monocytes humains primaires ainsi

que l'impact des immunoglobulines intraveineuses (IVIg) sur ces réponses. Nos résultats montrent que le SARS-CoV-2 pénètre efficacement dans les monocytes mais y établit une infection abortive, caractérisée par la persistance intracellulaire d'ARN viral et d'intermédiaires de réplication sans production de particules virales infectieuses. Malgré l'absence de réplication productive, cette interaction induit une profonde reprogrammation cellulaire associée à une vacuolisation cytoplasmique importante et à l'activation de voies inflammatoires innées. Les IVIg ne bloquent pas l'entrée virale ni la persistance intracellulaire du virus, mais modulent les conséquences immunologiques de cette exposition en atténuant les remaniements cellulaires et en reconfigurant les profils cytokiniques des monocytes. Ces résultats suggèrent que les immunoglobulines exercent des effets immunomodulateurs dépendant des récepteurs Fcγ plutôt qu'une simple activité neutralisante antivirale. Dans la seconde partie, nous avons exploré les relations entre réponses humorales et immunité cellulaire au cours de l'exposition à *T. whipplei*. Des anticorps spécifiques dirigés contre la bactérie ont été détectés chez plusieurs donneurs sains exposés, confirmant que l'exposition à ce pathogène est fréquente. Parallèlement, les patients atteints de maladie de Whipple présentaient des profils sérologiques plus faibles ou plus hétérogènes. Toutefois, chez les donneurs sains séropositifs, la stimulation des PBMC par *T. whipplei* n'induisait ni augmentation significative de la prolifération lymphocytaire ni forte activation des cytokines associées aux réponses Th1, notamment l'IFN-γ et l'IL-12. Ces résultats soulignent la complexité des relations entre réponses humorales et cellulaires au cours de l'exposition à *T. whipplei* et suggèrent que la présence d'anticorps ne préjuge pas nécessairement de l'intensité des réponses cellulaires périphériques détectables ex vivo. Dans leur ensemble, ces travaux démontrent que les anticorps ne constituent pas nécessairement des entités immunologiques autonomes mais s'intègrent dans un réseau complexe d'interactions impliquant les effecteurs cellulaires innés et adaptatifs. La valeur fonctionnelle des réponses humorales dépend donc profondément de l'état des réponses immunitaires cellulaires. Cette thèse apporte ainsi une contribution conceptuelle à la compréhension des mécanismes immunitaires dans les infections virales et bactériennes intracellulaires, en soulignant la nécessité d'une approche intégrée de l'immunité dépassant l'opposition classique entre réponses humorales et cellulaires.

Summary:

Antibodies are often regarded as markers of immune protection. However, in many infectious diseases, their presence alone is insufficient to explain infection control or predict clinical outcomes. This thesis addresses this fundamental question by exploring the idea that the biological significance of humoral responses is closely linked to the cellular immune environment in which they develop. Using two distinct infectious models—SARS-CoV-2 infection and Whipple disease caused by *Tropheryma whipplei*—this work investigates the interplay between humoral immunity, innate immunity, and adaptive cellular responses. In the first part of the study, we examined the interactions between SARS-CoV-2 and primary human monocytes, as well as the effects of intravenous immunoglobulins (IVIg) on these responses. Our findings show that SARS-CoV-2 efficiently enters monocytes but establishes an abortive infection, characterized by the intracellular persistence of viral RNA and replication intermediates without the production of infectious viral particles. Although productive replication does not occur, viral exposure induces substantial cellular reprogramming, accompanied by marked cytoplasmic vacuolization and activation of innate inflammatory pathways. IVIg did not prevent viral entry or intracellular persistence but altered the immunological consequences of exposure by reducing cellular remodeling and reshaping monocyte cytokine profiles. These findings suggest that immunoglobulins act primarily through Fcγ receptor-dependent immunomodulatory mechanisms rather than through direct antiviral neutralization. In the second part, we investigated the relationship between humoral and cellular immunity following exposure to *T. whipplei*. Specific antibodies against the bacterium were detected in several healthy donors, confirming that exposure to this pathogen is common. In parallel, patients with Whipple

disease displayed weaker or more heterogeneous serological profiles. However, in seropositive healthy donors, stimulation of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) with *T. whipplei* did not induce significant lymphocyte proliferative expansion and was associated with only limited production of Th1-associated cytokines, particularly IFN- γ and IL-12. Together, these findings highlight the complexity of the relationship between humoral and cellular immune responses following exposure to *T. whipplei* and indicate that detectable serological responses are not necessarily associated with robust peripheral cellular responses measurable *ex vivo*. Taken together, these results demonstrate that antibodies cannot be considered independent immunological entities but must be viewed within a complex network of interactions involving both innate and adaptive cellular effectors. The functional significance of humoral responses therefore depends strongly on the status of cellular immune responses. This work provides a broader conceptual framework for understanding immune mechanisms in viral and intracellular bacterial infections and highlights the importance of an integrated view of immunity that moves beyond the traditional distinction between humoral and cellular responses.

LE DOYEN

Georges LEONETTI