

Communiqué de presse – 21 mai 2024

Tuberculose : vers de futurs biomarqueurs pour évaluer la contagiosité

La tuberculose est la deuxième cause de mortalité due à une maladie infectieuse à l'échelle mondiale, derrière la Covid-19. Des scientifiques d'INRAE et de l'Inserm ont découvert deux sous-types de neutrophiles qui jouent des rôles opposés dans la réponse inflammatoire lors d'une infection. Ils pourraient constituer des biomarqueurs pour identifier les individus risquant de développer une forme contagieuse de la maladie. Ces résultats sont publiés le 21 mai dans la revue *Life Science Alliance*.

La tuberculose est une maladie qui atteint le plus souvent les poumons, et est causée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*. Cette maladie inflammatoire, qui affecte l'humain depuis des milliers d'années, n'appartient pourtant pas au passé et reste encore très présente dans le monde entier, causant en 2022 la mort de 1,3 million de personnes¹. L'évolution de la maladie est très compliquée à suivre et les tests ne permettent pas de différencier une forme de tuberculose active (contagieuse) d'une forme latente (non contagieuse). Or près d'1/3 de la population mondiale serait infectée par la bactérie de manière latente. Les cas d'infection latente, sans aucun signe clinique, sont les plus nombreux. Ainsi, un enjeu majeur est de détecter les individus qui risquent de transmettre aux autres les bactéries.

C'est dans ce contexte que des scientifiques d'INRAE et de l'Inserm, en collaboration avec des chercheurs du Brésil et de Belgique, se sont intéressés aux neutrophiles, un type de globule blanc qui tue les pathogènes grâce à un arsenal toxique. Mais leur concentration massive dans les foyers d'infection peut détruire les tissus, pour la tuberculose, le poumon dans la plupart des cas.

L'équipe de recherche a découvert deux sous-types de neutrophiles qui ont des rôles opposés dans le processus d'inflammation suite à une infection par *M. tuberculosis*. Ils ont identifié d'une part des neutrophiles conventionnels, qui agissent comme un accélérateur de l'inflammation, en produisant la cytokine pro-inflammatoire nommée IL-1b. Et d'autre part, ils ont montré le rôle des neutrophiles régulateurs qui opèrent comme un frein via la protéine PD-L1, permettant de bloquer la prolifération des lymphocytes T pro-inflammatoires. De cette manière, ce sous-type de neutrophiles permet de tempérer la réponse immunitaire pour éviter la destruction du poumon. Les chercheurs ont montré que l'injection neutrophiles régulateurs chez des souris très sensibles à *M. tuberculosis* a eu pour effet d'atténuer leurs lésions pulmonaires. Ces observations mettent ainsi en évidence les dangers associés à la prescription dans certaines thérapies anti-cancéreuses d'anti-PD-L1 pour les patients à tuberculose latente. En effet, ce traitement, qui peut être indiqué pour lever l'inactivation du système immunitaire causée par les cellules cancéreuses, pourrait réactiver l'infection tuberculeuse en bloquant l'action de PD-L1.

Par ailleurs, les chercheurs ont montré que les souches les plus virulentes de cette bactérie étaient capables de contrer l'activité des neutrophiles régulateurs en inhibant la production de PD-L1, et d'ainsi installer un environnement inflammatoire à leur propre profit.

Ces résultats ouvrent des perspectives pour un diagnostic des différents états cliniques des patients, du passage de la forme latente asymptomatique à active, en fonction de la concentration de neutrophiles classiques et régulateurs dans le sang. En effet, la détection des sous-types de neutrophiles comme biomarqueurs permettrait alors de cibler la

¹ D'après le rapport sur la tuberculose de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) de 2023.

prescription d'antibiotiques aux individus qui risquent de développer une forme contagieuse. Pour tester la faisabilité de cette détection, les chercheurs poursuivront leurs travaux en collaboration avec des cliniciens.

Référence

Doz-Deblauwe E., Bounab B., Carreras F. et al. (2024). Dual neutrophil subsets exacerbate or suppress inflammation in tuberculosis via IL-1 β or PD-L1. *Life Science Alliance*, <https://www.life-science-alliance.org/content/7/7/e202402623>

La tuberculose en 2022 dans le monde (rapport 2023 de l'OMS)

- 7,5 millions de personnes ont été diagnostiquées pour la première fois (chiffre le plus élevé depuis que l'OMS a commencé à surveiller la tuberculose en 1995)
- Les perturbations liées à la COovid-19 ont entraîné près d'un demi-million de décès supplémentaires dus à la tuberculose de 2020 à 2022
- 2/3 des cas sont survenus dans 8 pays : l'Inde (27 %), l'Indonésie (10 %), la Chine (7,1 %), les Philippines (7,0 %), le Pakistan (5,7 %), le Nigéria (4,5 %), le Bangladesh (3,6 %) et la République démocratique du Congo (3,0 %).
- 34 millions de personnes ont bénéficié d'un traitement
- Les taux de succès thérapeutique se sont améliorés et sont aujourd'hui de 88 % pour la tuberculose pharmacosensible et de 63 % pour la tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (MR/RR)

Contact scientifique :

Nathalie Winter - nathalie.winter@inrae.fr

UMR Infectiologie et santé publique (INRAE, Université de Tours)

Départements scientifiques Santé animale (SA) et Microbiologie et chaîne alimentaire (MICA)

Centre INRAE Val de Loire

Contact presse :

Service de presse INRAE : 01 42 75 91 86 – presse@inrae.fr

INRAE, l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement, est un acteur majeur de la recherche et de l'innovation. L'institut rassemble une communauté de 12 000 personnes, avec 272 unités de recherche, de service et d'expérimentation implantées dans 18 centres sur toute la France.

Institut de recherche finalisée, il se positionne parmi les tout premiers organismes de recherche au monde en sciences agricoles et alimentaires, en sciences du végétal et de l'animal, et en écologie-environnement. Il est le premier organisme de recherche mondial spécialisé sur l'ensemble « agriculture-alimentation-environnement ». INRAE a pour ambition d'être un acteur clé des transitions nécessaires pour répondre aux grands enjeux mondiaux.

Face à l'augmentation de la population et au défi de la sécurité alimentaire, au dérèglement climatique, à la raréfaction des ressources et au déclin de la biodiversité, l'institut a un rôle majeur pour construire des solutions et accompagner la nécessaire accélération des transitions agricoles, alimentaires et environnementales.

la science pour la vie, l'humain, la terre

Rejoignez-nous sur :



www.inrae/presse