

# Avis de Soutenance

Monsieur Olivier BAHUAUD

## Aspects moléculaires

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Evaluation de la dynamique de la réponse immune cytotoxique au cours du traitement de la tuberculose : Identification de biomarqueurs de l'hôte pour une approche personnalisée du suivi de la réponse au traitement.*

dirigés par Madame Florence ADER et Madame Oana DUMITRESCU

Soutenance prévue le **vendredi 19 décembre 2025** à 14h30

Lieu : Université Lyon 1 (salle des thèses 1er étage) 8 avenue Rockefeller 69008 Lyon

### Composition du jury proposé

Mme Florence ADER	Université Lyon 1	Directrice de thèse
Mme Oana DUMITRESCU	Université Lyon 1	Co-directrice de thèse
Mme Maryline BONNET	IRD Montpellier	Rapporteuse
M. Benjamin GABORIT	Université de Nantes	Rapporteur
M. Philippe LANOTTE	Université de Tours	Examineur
M. Matthieu REVEST	Université de Rennes	Examineur
Mme Fabienne VENET	Université Lyon 1	Examinatrice
M. Jonathan HOFFMANN	Fondation Mérieux Lyon	Invité

**Mots-clés :** Tuberculose, Immunophénotypage, Réponse au traitement, Cytotoxicité, Biomarqueurs,

### Résumé :

Au cours des dernières années, la prise en soin de la tuberculose (TB) a connu des avancées majeures, notamment grâce à l'avènement des tests moléculaires rapides et au développement de nouvelles associations thérapeutiques permettant de réduire les durées de traitement. Cependant, l'évaluation de la réponse au traitement demeure complexe, reposant sur des outils cliniques, radiologiques ou microbiologiques souvent subjectifs, longs à interpréter et peu prédictifs d'une évolution favorable. Or, disposer d'indicateurs fiables de l'efficacité thérapeutique est essentiel à la mise en œuvre de stratégies de traitement personnalisées et à l'évaluation de schémas thérapeutiques raccourcis. Dans cette perspective, la recherche de nouveaux biomarqueurs capables de refléter précocement l'efficacité du traitement apparaît aujourd'hui comme une priorité. Ces travaux de thèse s'inscrivent dans cette dynamique et visent à identifier des biomarqueurs immunologiques de l'hôte associés à l'évolution clinique au cours du traitement de la TB. Ils s'appuient sur la cohorte prospective OPTI-4TB, conçue pour associer un suivi longitudinal rigoureux, intégrant des données cliniques, biologiques et microbiologiques, à l'évaluation approfondie de la réponse immunitaire des patients traités pour une TB pulmonaire sensible. Dans un premier temps, l'immunophénotypage étendu des populations lymphocytaires cytotoxiques

circulantes en cytométrie spectrale a permis de mettre en évidence deux sous-populations de lymphocytes T-CD8<sup>+</sup> présentant des dynamiques opposées au cours du traitement : Une population avec un profil d'effecteur mémoire à long-terme dont l'abondance augmentait (LLEM : CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>CCR7<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>IL7R $\alpha$ <sup>+</sup>) et une population d'effecteur mémoire activés à courte durée de vie, dont la proportion diminuait progressivement (SLEM : CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>CCR7<sup>-</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>). En parallèle, une sous-population NK activée (CD56dimCD16<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>) diminuait également au cours du traitement. Ces dynamiques cellulaires accompagnaient la guérison clinique observée chez l'ensemble des patients de la cohorte. Les dynamiques inverses deux populations CD8<sup>+</sup> ont conduit à la définition d'une signature immunologique intégrative sous la forme d'un ratio LLEM/SLEM. De façon intéressante, la dynamique du ratio LLEM/SLEM au cours du traitement était étroitement associée à celle du score transcriptomique Risk6, marqueur validé de réponse favorable au traitement, soulignant le potentiel du ratio comme biomarqueur immunologique précoce de la bonne réponse au traitement. Une partie de ce travail a également porté sur la simplification de la signature phénotypique de ces populations dans une optique de transposition potentielle vers des applications en routine. Un autre volet de ces travaux a exploré l'intérêt des paramètres pharmacocinétiques dans l'appréciation de la réponse au traitement antituberculeux. Les dosages de la rifampicine et de son métabolite actif (25-déacétylrifampicine) ont montré une auto-induction enzymatique rapide entraînant une sous-exposition fréquente pour une posologie standard (10 mg/kg). Bien que ces paramètres ne permettent pas, à eux seuls, de prédire directement la réponse au traitement, ils constituent un levier complémentaire dans une stratégie de suivi personnalisée en favorisant l'identification précoce des patients sous-exposés et l'ajustement individualisé des posologies. En conclusion, ces travaux soulignent l'intérêt d'une approche intégrée combinant immunomonitoring et pharmacocinétique pour le suivi du traitement antituberculeux. Nous proposons ici un nouvel outil immunologique prometteur pour l'évaluation de la réponse au traitement dont la validation dans des cohortes élargies, notamment dans des contextes à forte endémie, représentera une étape clé vers son intégration potentielle dans la pratique clinique et les essais thérapeutiques.