

Avis de Soutenance

Madame Joséphine Khady BADIANE

SCIENCES DU VIVANT Microbiologie et interactions hôte-pathogènes

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés
Diversité génomique et phénotypique du complexe Mycobacterium tuberculosis.

Travaux dirigés par Monsieur Ghiles GRINE et Monsieur Michel DRANCOURT

Soutenance prévue le **jeudi 02 juillet 2026** à 11h00

Lieu : IHU Marseille, 19 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, France

Salle : 08

Composition du jury proposé

M. Ghiles GRINE	Directeur de recherche	MEPHI - Microbes Evolution Phylogénie et Infections, Aix-Marseille Université	Directeur de thèse
Mme Solange Kakou NGAZOA	Professeur	Institut Pasteur de Côte d'Ivoire	Rapporteuse
M. Sylvain GODREUIL	Professeure des universités - praticienne hospitalière	MIVEGEC - Maladies infectieuses et vecteurs : écologie, génétique, évolution et contrôle, Université de Montpellier	Rapporteur
Mme Elodie TERRER	Professeur des universités - praticien hospitalier	MEPHI - Microbes Evolution Phylogénie et Infections, Aix Marseille Université	Président
M. Michel DRANCOURT	Aix Marseille Université	Invité	
M. Souleymane MBOUP	Institut de Recherche en Santé, de Surveillance Epidémiologique et de Formation (IRESSEF)	Invité	

Mots-clés : tuberculose, Complexe Mycobacterium tuberculosis, Lignées, sous lignées, génomique, diversité

Résumé :


La tuberculose est une pathologie infectieuse transmissible, également susceptible d'atteindre diverses espèces de mammifères. Provoquée par des bactéries appartenant au complexe Mycobacterium tuberculosis, un diagnostic précoce et fiable est essentiel pour une prise en charge

optimale. Le séquençage du génome entier se présente comme un outil clé, permettant de caractériser finement les souches, d'identifier les gènes de résistance aux antibiotiques et de mieux comprendre la transmission et l'évolution du pathogène. Malgré les avancées technologiques impulsées par la pandémie de COVID-19 et la résurgence d'autres maladies infectieuses, les infrastructures de séquençage demeurent encore limitées en Afrique. Cependant, des initiatives continentales émergent progressivement pour renforcer les capacités locales et faciliter l'accès au séquençage génomique. Nos travaux de revue ont montré la présence de toutes les lignées de *Mycobacterium sensu stricto*, ainsi que des espèces responsables de la tuberculose zoonotique comme *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium caprae* en Afrique subsaharienne. L'identification récente des lignées L8, L9 et L10, a montré que l'exploration de la variabilité génétique du complexe *M. tuberculosis* n'est pas complète et c'est dans ce cadre que nous nous sommes proposés d'effectuer le séquençage du génome entier des souches du complexe *M. tuberculosis* circulant au Sénégal, qui jusqu'en 2024 ne comptait qu'un seul génome disponible sur TB profiler. Grâce à la collaboration du PNT avec IRESSEF et l'IHU Marseille, le Sénégal compte aujourd'hui 247 génomes disponibles dont 219 ont fait l'objet de publications. Dans le cadre de notre thèse, nous avons travaillé sur 186 souches dont le séquençage a montré l'existence de nouvelles sous-lignées de la lignée L6 ainsi que la présence de 31 sous-lignées, dans les lignées L1 à L4 et dans les lignées L5 et L6. Partant de l'hypothèse selon laquelle cette importante diversité du complexe *M. tuberculosis* ne se limite pas au continent Africain, nous avons également cherché à explorer la diversité des mycobactéries à Tahiti. Pour cela, nous avons travaillé sur une collecte de 321 souches datant de 1998 à 2010. Le séquençage du génome entier a montré la présence exclusive de *M. tuberculosis sensu stricto* des lignées L1, L2 et L4, majoritaire à Tahiti. Une vingtaine de mycobactéries non tuberculeuses ont été aussi identifiées dont une nouvelle espèce *Mycobacterium papeetenensis* sp. nov. ainsi qu'une nouvelle espèce identifiée dans le genre *Actinomadura*, *Actumadura tahitiensis* sp. nov.. En plus de ces travaux de diversité, nous nous sommes intéressés aux caractères génomique et phénotypique de *M. tuberculosis* dormant. L'objectif de cette section de la thèse est d'identifier de nouveaux biomarqueurs susceptibles d'améliorer le diagnostic de la tuberculose. À cette fin, nous avons entrepris une analyse comparative de *M. tuberculosis* dans ses différents états physiologiques. Les résultats préliminaires mettent en évidence des différences morphologiques des mycobactéries répliquatives dynamiques et dormantes ; révélant une dynamique des inclusions lipidiques, depuis l'induction de la dormance jusqu'à 21 jours, délai au terme duquel *M. tuberculosis* est considéré comme pleinement dormant. Par ailleurs, une approche transcriptomique a été mise en œuvre afin de caractériser les voies métaboliques essentielles à la survie bactérienne et d'identifier l'ensemble des gènes différentiellement exprimés au cours de la dormance. A ce jour, nos travaux ont révélé la diversité génétique du complexe *M. tuberculosis* au Sénégal et à Tahiti, avec l'identification de deux nouvelles espèces bactériennes et d'un nouveau sous-lignage de *M. africanum* à partir de prélèvements cliniques. Ils soulignent l'intérêt d'intégrer le séquençage génomique dans les stratégies diagnostiques des infections à mycobactéries, notamment la tuberculose, afin d'améliorer leur prise en charge.

Summary:

Tuberculosis is a transmissible infectious disease that can also affect various mammalian species. Caused by bacteria belonging to the *Mycobacterium tuberculosis* complex, early and reliable diagnosis is essential for optimal patient management. Whole genome sequencing is a key tool, enabling detailed strain characterization, identification of antibiotic resistance genes, and a better understanding of pathogen transmission and evolution. Despite technological advances driven by the COVID-19 pandemic and the resurgence of other infectious diseases, sequencing infrastructure remains limited in Africa. However, continental initiatives are gradually emerging to strengthen local capacities and facilitate access to genomic sequencing. Our review work has shown the presence of all lineages of *Mycobacterium sensu stricto*, as well as species responsible for zoonotic tuberculosis

such as *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium caprae* in sub-Saharan Africa. The recent identification of lineages L8, L9, and L10 has demonstrated that the exploration of the genetic variability of the *M. tuberculosis* complex is not yet complete. In this context, we set out to perform whole genome sequencing of *M. tuberculosis* complex strains circulating in Senegal, which until 2024 had only one genome available on TB Profiler. Thanks to the collaboration between the National Tuberculosis Control Program (PNT), IRESSEF, and the IHU Marseille, Senegal now has 247 available genomes, 219 of which have been published. As part of our thesis work, we studied 186 strains, whose sequencing revealed the existence of new sub-lineages within lineage L6, as well as the presence of 31 sub-lineages across lineages L1 to L4 and lineages L5 and L6. Based on the hypothesis that this significant diversity of the *M. tuberculosis* complex is not limited to the African continent, we also explored mycobacterial diversity in Tahiti. To this end, we analyzed a collection of 321 strains dating from 1998 to 2010. Whole genome sequencing showed the exclusive presence of *M. tuberculosis sensu stricto* lineages L1, L2, and L4, which are predominant in Tahiti. Around twenty nontuberculous mycobacteria were also identified, including a new species *Mycobacterium papeetenensis* sp. nov., as well as a new species identified within the genus *Actinomadura*, *Actinomadura tahitiensis* sp. nov. In addition to this diversity work, we focused on the genomic and phenotypic characteristics of dormant *M. tuberculosis*. The objective of this section of the thesis is to identify new biomarkers that could improve tuberculosis diagnosis. To this end, we conducted a comparative analysis of *M. tuberculosis* in its different physiological states. Preliminary results highlight morphological differences between replicative, dynamic, and dormant mycobacteria, revealing a dynamic pattern of lipid inclusions from the induction of dormancy up to 21 days, at which point *M. tuberculosis* is considered fully dormant. Furthermore, a transcriptomic approach was implemented to characterize the metabolic pathways essential for bacterial survival and to identify all genes differentially expressed during dormancy. To date, our work has revealed the genetic diversity of the *M. tuberculosis* complex in Senegal and Tahiti, with the identification of two new bacterial species and a new sub-lineage of *M. africanum* from clinical samples. These findings highlight the importance of integrating genomic sequencing into diagnostic strategies for mycobacterial infections, particularly tuberculosis, in order to improve their management.

LE DOYIN

Georges LEONETTI