

Avis de Soutenance

Monsieur Ousmane NDOUR

RECHERCHES BIOMEDICALES Maladies infectieuses et microbiote

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

« Recherche de l'étiologie des cas de Noma (*cancrum oris*) dans la région de Diourbel, Sénégal »

dirigés par Monsieur Cheikh SOKHNA et Monsieur Matthieu MILLION

Soutenance prévue le **jeudi 03 juillet 2025** à 13h30

Lieu : 19-21 Boulevard Jean Moulin 13005 Marseille

Salle : 8 IHU

Composition du jury proposé

Mme Nicole DOSSOU	Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD) Laboratoire de Recherche en Nutrition et Alimentation Humaine (LARNAH)	Rapporteure
M. Ivan PANAYOTOV	Université de Montpellier 1	Rapporteur
Mme Elodie TERRER	AMU	Président
M. Cheikh SOKHNA	AMU - IHU	Directeur de thèse
M. Matthieu MILLION	IHU	Invité

Mots-clés : Microbiote, Noma (*cancrum oris*), SÉNÉGAL, NOMA, DIOURBEL,

Résumé :

Le noma est une maladie gangréneuse mortelle qui affecte la bouche et le visage, principalement chez les enfants des régions tropicales et subtropicales vivant dans l'extrême pauvreté. Une étiologie infectieuse est fortement suspectée, mais aucun micro-organisme responsable n'a encore été identifié. Nous avons donc mené une étude cas-témoins culturomique appariée selon l'âge et le sexe afin d'isoler les espèces bactériennes associées au noma et d'évaluer leur teneur en toxines génomiques et leur cytotoxicité comme mécanisme potentiel dans la physiopathologie du noma. Pour atteindre nos objectifs, une étude cas-témoins a été menée en 2023 dans la région de Diourbel (Sénégal) chez des enfants âgés de 5 à 9 ans. Des échantillons de plaque gingivale ont été analysés par culturomique microbienne. De plus, des tests cytotoxiques ont été réalisés sur des cellules MRC5, suivis d'un séquençage génomique des souches cytotoxiques pour identifier la production de toxines. Nous avons aussi évalué la sensibilité aux antibiotiques utilisés pour le traitement du noma sur les souches cytotoxiques isolées dans cette étude. Au total, cinq cas de noma et cinq témoins appariés selon l'âge et le sexe ont été inclus. 102 espèces ont été isolées, dont cinq espèces jusqu'alors inconnues. Les espèces cariogènes *Streptococcus mutans* et *Scardovia wiggisiae* n'ont été détectées que dans les cas de noma. Il est intéressant de noter que les sept souches de S.

wiggisiae étaient cytotoxiques. De même, huit souches du groupe *Bacillus cereus* n'ont été identifiées que dans les cas, dont six souches cytotoxiques. Après séquençage génomique, six souches de *Bacillus pacificus* et deux souches de *Bacillus anthracis* (pXO1 et pXO2 négatives) ont été identifiées. Les gènes codant pour les toxines typiques (hbl, nhe, ces, entFM, bceT, hlyIII) ont été détectés dans les huit souches du groupe *B. cereus*, mais les cytotoxines nécrosantes K1 (cytK-1) et K2 (cytK-2) n'ont été identifiées que chez *B. anthracis*. Globalement, au moins une souche cytotoxique a été isolée de chaque cas, mais aucune n'a été trouvée chez les témoins. Les résultats de l'antibiogramme sur des souches du groupe *B. cereus* contre montre que toutes les souches testées étaient sensibles à la clindamycine. Globalement, toutes les souches cytotoxiques de *Bacillus* associées aux cas de noma présentaient une résistance élevée au métronidazole (CMI > 256 µg/mL pour toutes les souches testées), suggérant que cet antibiotique serait inefficace pour prévenir la cytotoxicité liée à *Bacillus* dans les cas de noma de notre étude. De même, les CMI élevées obtenues pour l'amoxicilline suggèrent que cette molécule ne constituerait pas la meilleure option thérapeutique. La clindamycine et la vancomycine pourraient représenter des options thérapeutiques pour les cas de noma associés au groupe *Bacillus cereus*. Des souches cytotoxiques de diverses espèces bactériennes ont été identifiées dans la plaque gingivale de tous les cas de noma, mais pas chez les témoins appariés. Une spécificité microbienne distincte a été observée avec l'isolement inattendu de *B. anthracis*, une bactérie hautement pathogène pour l'homme. Des toxines nécrosantes (CytK1) précédemment décrites ont été identifiées. L'analyse du microbiote par culturomique microbienne a joué un rôle déterminant dans ces résultats, qui ouvrent de nouvelles perspectives pour la compréhension des mécanismes de la maladie et l'amélioration de la prise en charge clinique. Mots clés : Noma, *Bacillus anthracis*, *Scardovia wiggisiae*, microbiota, cytotoxin-K, cytotoxicity, strains, cancrum oris, antibiogramme

A handwritten signature in blue ink, consisting of a vertical line on the left, a large loop in the middle, and a horizontal line extending to the right.