

## Avis de Soutenance

Madame Amira ZINAÏ

### RECHERCHES BIOMEDICALES Maladies infectieuses et microbiote

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Les termites cultivateurs de champignons et leurs dérivés : sources naturelles de molécules antimicrobiennes*

dirigés par Monsieur Oleg MEDIANNIKOV et Monsieur IDIR BITAM

Soutenance prévue le **vendredi 26 septembre 2025** à 10h00

Lieu : IHU – Méditerranée Infection, 19-21 Boulevard Jean Moulin, 13005, Marseille

Salle : 08

#### Composition du jury proposé

M. Oleg MEDIANNIKOV	Aix-Marseille Université, Institut de Recherche pour le Développement (IRD)	Directeur de thèse
Mme Christelle POMARES	Université côte d'Azur, CHU de Nice	Rapporteuse
M. Mohand Arezki IZRI	Université Sorbonne Paris Nord, AP-HP	Rapporteur
M. Stéphane RANQUE	Aix-Marseille Université, IHU Méditerranée Infection	Président
M. Idir BITAM	Aix Marseille Université- RITM	Invité
M. Elnur GARAYEV	Aix Marseille Université	Invité

**Mots-clés :** Termites, Termites cultivateurs de champignons, Meules fongiques, Antimicrobien, Composés bioactifs, Métabolomique

#### Résumé :

Les insectes, notamment les termites cultivateurs de champignons de la sous-famille Macrotermitinae, jouent un rôle essentiel dans les écosystèmes en tant que décomposeurs et ingénieurs de l'environnement. Parmi leurs adaptations remarquables figure l'établissement, il y a environ 30 millions d'années, d'une symbiose complexe avec le champignon Termitomyces. Dans ce partenariat, les termites construisent des meules fongiques, structures stratifiées de matière végétale partiellement digérée, servant de substrat pour la culture du champignon. Ce dernier y dégrade la lignocellulose, produisant des nodules nutritifs qui assurent l'alimentation de la colonie. Ce système intégré ne se limite pas à la nutrition : il contribue à maintenir un microenvironnement stable, propice à la survie des termites et de leur symbiote. Cette symbiose dépasse l'échange alimentaire, intégrant des mécanismes sophistiqués de protection antimicrobienne. Les termites, leurs symbiotes bactériens et Termitomyces produisent divers composés bioactifs capables d'inhiber des pathogènes ou des champignons compétiteurs comme *Trichoderma* spp. ou *Xylaria* spp. Dans plusieurs cultures africaines et asiatiques, termites et produits associés (champignons, soldats, meules) sont utilisés en médecine traditionnelle contre des infections et troubles digestifs. Des recherches récentes ont confirmé leurs propriétés antimicrobiennes, révélant le potentiel

thérapeutique de cette symbiose comme source de nouvelles molécules pharmacologiques. Pour mieux comprendre les mécanismes de suppression des pathogènes et le maintien de la monoculture fongique, nous avons d'abord mené une analyse qualitative des interactions dans cet écosystème. Les résultats ont été présentés dans une revue intitulée « Fungus-farming termites and their mutualistic symbionts : Exploring the synergy », retraçant l'origine et la coévolution du lien Macrotermitinae–Termitomyces. Cette revue met aussi en lumière le rôle des symbiotes microbiens et la diversité des composés bioactifs, en comparaison avec d'autres systèmes symbiotiques. Dans la seconde phase de notre travail, nous avons étudié les propriétés antibactériennes in vitro de 11 extraits bruts de meules fongiques issues de cinq espèces de termites collectées dans une même région du Sénégal. Après sélection basée sur leur activité antimicrobienne, les extraits les plus actifs ont été testés sur un large panel de bactéries cliniques, incluant des souches multirésistantes. Les résultats ont mis en évidence la présence d'Acide dicrotalique (méglutol) dans deux meules prélevées près de zones agricoles, suggérant une origine végétale liée à l'alimentation des termites. L'absence de ce composé dans d'autres extraits a permis de formuler de nouvelles hypothèses sur l'origine et la diversité des composés bioactifs. Poursuivant cette démarche, nous avons étudié 13 meules fongiques associées à quatre espèces de termites, collectées dans différentes régions du Sénégal sur trois ans. Les tests de sensibilité in vitro ont montré une inhibition systématique de *Micrococcus luteus* par toutes les fractions extraites. Des approches métabolomiques innovantes, combinées à la mise en réseau moléculaire via la spectrométrie de masse, ont permis d'identifier plusieurs métabolites bioactifs à l'aide de bases de données spécialisées. Une analyse approfondie a permis de retenir une série de composés actifs contre un large panel de souches bactériennes et fongiques. Nos résultats ouvrent de nouvelles perspectives sur le rôle écologique des meules dans la suppression des pathogènes, tout en mettant en lumière les synergies entre termites, bactéries symbiotiques et *Termitomyces* dans le maintien d'une monoculture stable. Cela illustre l'efficacité des approches métabolomiques pour l'identification rapide de composés bioactifs, enrichissant ainsi notre compréhension de la dynamique microbienne des meules et de leur potentiel écologique et médical.



LE DOYEN

Georges LEONETTI