

Avis de Soutenance

Madame Anissa IDRISSE ABDOULAYE

RECHERCHES BIOMEDICALES Maladies infectieuses et microbiote

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Caractérisation polyphasique des espèces productrices d'éthanol endogène associées aux maladies hépatiques et au syndrome d'auto-brasserie (ABS)

Travaux dirigés par Monsieur Jean-Christophe LAGIER et Monsieur Matthieu MILLION

Soutenance prévue le **vendredi 18 septembre 2026** à 14h00

Lieu : IHU -19-21 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille

Salle : 8

Composition du jury proposé

M. Matthieu MILLION	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université d'Aix Marseille, IHU Méditerranée Infection, AP-HM, MEPHI	Co-directeur de thèse
Mme Elodie TERRER	Professeure des universités - praticienne hospitalière	Université d'Aix Marseille, IHU Méditerranée Infection, AP-HM, MEPHI	Président
M. Rodolphe ANTY	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université Côte d'Azur, CHU de Nice	Rapporteur
M. Max MAURIN	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université de Grenoble Alpes, Institut de Biologie et de Pathologie, CHU Grenoble Alpes	Rapporteur
M. René GEROLAMI	AMU, AP-HM, IHU Méditerranée Infection	Invité	
M. Jean-Christophe LAGIER	AMU, IHU Méditerranée Infection, MEPHI	Invité	

Mots-clés : Microbiote intestinal, espèces productrices d'éthanol endogène, maladies hépatiques, syndrome d'auto-brasserie, anaérobies stricts, thérapie ciblant le microbiote

Résumé :

La production endogène d'éthanol par le microbiote intestinal est un facteur émergent dans la pathogenèse des maladies hépatiques, notamment la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH), l'hépatite B chronique et le carcinome hépatocellulaire. Lorsque cette production d'éthanol est excessive, elle peut provoquer le syndrome d'auto brasserie

(ABS), caractérisé par une intoxication éthylique sans consommation d'alcool. Cependant, les espèces productrices d'éthanol endogène restent mal caractérisées, les approches sont souvent monophasiques, et les conditions de culture sont peu documentées. Ainsi, cette thèse avait pour objectif de caractériser de manière polyphasique les espèces productrices d'éthanol associées aux maladies hépatiques et à l'ABS. Dans une première étude *in vitro* réalisée sur 33 souches isolées par culturomique chez des patients atteints de MASH, d'hépatite alcoolique et d'hépatite B, quatre nouvelles espèces productrices d'éthanol ont été identifiées, dont trois anaérobies stricts (*Enterocloster clostridioformis*, *Thomasclavelia ramosa*, *Peptinophilus grossensis*) et une aérobie (*Klebsiella michiganensis*). Les levures et les bactéries anaérobies produisaient les concentrations d'éthanol les plus élevées (0,8 à 3,3 g/L), et une bonne sensibilité à la rifaximine, la vancomycine et l'amphotéricine B a été observée. Par ailleurs, une revue de la portée a analysé 74 cas d'ABS. Les résultats montrent que les champignons représentaient 82 % des isolats, tandis qu'aucun anaérobie strict n'avait jamais été rapporté, malgré leur abondance parmi les espèces productrices décrites dans la littérature. Les conditions de culture étaient très insuffisamment documentées. En conséquence, un protocole standardisé utilisant quatre milieux (sang, MRS, Sabouraud, Brucella) incubés à 26°C et 37°C en aérobie (5 jours pour les champignons) et anaérobiose stricte est proposé. Finalement, le premier cas français d'ABS a été documenté par culturomique et métagénomique. L'isolement de plusieurs espèces productrices (bactéries aérobies, anaérobies stricts et levures) a été réalisé. Le traitement par régime pauvre en glucides, rifaximine et fluconazole a permis la guérison. Ainsi, ce travail souligne l'importance des anaérobies dans la production d'éthanol endogène et propose des pistes diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies hépatiques et l'ABS.

Summary:

Endogenous ethanol production by the gut microbiota is an emerging factor in the pathogenesis of liver diseases, including metabolic dysfunction associated steatohepatitis (MASH), chronic hepatitis B, and hepatocellular carcinoma. When this ethanol production is excessive, it can cause auto brewery syndrome (ABS), characterized by ethyl alcohol intoxication without alcohol consumption. However, endogenous ethanol producing species remain poorly characterized, approaches are often monophasic, and culture conditions are poorly documented. Thus, this thesis aimed to polyphasically characterize ethanol producing species associated with liver diseases and ABS. In a first *in vitro* study performed on 33 strains isolated by culturomics from patients with MASH, alcoholic hepatitis, and hepatitis B, four new ethanol producing species were identified, including three strict anaerobes (*Enterocloster clostridioformis*, *Thomasclavelia ramosa*, *Peptinophilus grossensis*) and one aerobe (*Klebsiella michiganensis*). Yeasts and anaerobic bacteria produced the highest ethanol concentrations (0.8 to 3.3 g/L), and good susceptibility to rifaximin, vancomycin, and amphotericin B was observed. Furthermore, a scoping review analyzed 74 ABS cases. The results show that fungi accounted for 82 % of isolates, whereas no strict anaerobe had ever been reported, despite their abundance among ethanol producing species described in the literature. Culture conditions were very poorly documented. Consequently, a standardized protocol using four media (blood agar, MRS, Sabouraud, Brucella blood agar) incubated at 26°C and 37°C under aerobic (5 days for fungi) and strict anaerobic conditions is proposed. Finally, the first French case of ABS was documented by culturomics and shotgun metagenomics. The isolation of multiple ethanol producing strains (strict anaerobes, yeasts) confirmed the validity of the protocol. Treatment with a low carbohydrate diet, rifaximin, and fluconazole led to recovery. Thus, this work highlights the importance of anaerobes in endogenous ethanol production and provides diagnostic and therapeutic leads for liver diseases and ABS.

LE DOYEN

Georges LEONETTI