

Avis de Soutenance

Monsieur Sibiri SISSOKO

RECHERCHES BIOMEDICALES Maladies infectieuses et microbiote

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Exploration par culture microbienne et métagénomique du microbiote du lait maternel et des produits laitiers au Mali : un potentiel outil de contrôle de malnutrition aiguë sévère chez les enfants.

Travaux dirigés par Monsieur Matthieu MILLION et Mahamadou THERA

Cotutelle avec l'université "Université des sciences juridiques et politiques de Bamako (USJPB)" (MALI)

Soutenance prévue le **vendredi 18 septembre 2026** à 9h00

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

Salle : IHU

Composition du jury proposé

M. Matthieu MILLION	Professeur des universités - praticien hospitalier	Aix Marseille Université, AP-HM, MEPHI	Directeur de thèse
M. Makhtar CAMARA	Full professor	Université Cheick Anta Diop de Dakar, Sénégal	Rapporteur
M. Max MAURIN	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université et CHU de Grenoble	Rapporteur
Mme Elodie TERRER	Professeure des universités - praticienne hospitalière	Aix Marseille Université, AP-HM, MEPHI	Président
M. Mahamadou THERA	Full professor	University of Science Techniques and Technologies of Bamako, Mali	Co-directeur de thèse

Mots-clés : Malnutrition, Microbiote, Lait, Dysbiose, Mere, Enfant

Résumé :

Ces dernières années, le microbiote du lait maternel est considéré comme un indicateur pertinent de la malnutrition sous toutes ses formes (kwashiorkor, marasme et obésité). Ces trois phénotypes partagent des liens métaboliques notamment la stéatose hépatique dont la progression est parallèle avec la consommation de sucre, lequel est connu comme source endogène d'alcool. Pour lutter contre la malnutrition, le lait maternel est l'un des composants dynamiques qui porte sa propre signature microbiotique. Une perturbation du microbiote en son sein pourrait être la première étape du rôle instrumental de l'altération du microbiote intestinal dans la survenue de la malnutrition. Puisque le microbiote intestinal de l'enfant sous allaitement est le reflet de celui du lait maternel, et

que les enfants en bonne santé et ceux souffrant de la malnutrition ont des microbiotes intestinaux différents, cela suggère que cette différence pourrait précéder l'apparition d'une malnutrition. Cette différence a été largement décrite pour les bactéries, toutefois, la composante fongique a été plus souvent ignorée. En appliquant le séquençage sur des séquences des régions de l'ARNr des espaceurs internes transcrits 1 et 2 (ITS1 et ITS2) sur le lait maternel de 27 femmes en bonne santé, dont 9 allaitant des enfants avec MAS (M-SAM) et 18 allaitant des enfants en bonne santé (M-CTL), nous avons généré 1 014 727 reads en ITS1 et 1 096 073 en ITS2. La plupart des fungi qui colonisaient le lait des M-SAM appartiennent à l'embranchement des Basidiomycetes tandis que le phylum des Ascomycetes prédomine le lait des M-CTL. Nous avons observé une abondance accrue du genre *Naganishia* (57,93%) suivi de *Lodderomyces* (29,64%) au sein du microbiote du lait maternel destiné aux MAS ; contrairement au lait des M-CTL très riche en *Candida* (38,29%). Bien que des différences aient été observées entre deux ces groupes, un noyau formé par *Candida*, *Naganishia* (*Cryptococcus*), *Cladosporium* et *Malassezia* était commun au lait maternel des femmes Maliennes. Par ailleurs, en évaluant les paramètres physico-chimiques de cet écosystème, nous avons trouvé une salinité légèrement augmentée et une concentration d'éthanol significative dans un échantillon de lait maternel destiné à un MAS, faisant suspecter un syndrome de fermentation mammaire et trois autres échantillons étaient de coloration rose. Ceci a conduit à une exploration par culture microbienne, au cours de laquelle nous avons isolé des espèces associées à cette coloration ; et aussi des espèces impliquées dans la production endogène d'alcool notamment *K. pneumoniae*, *C. albicans*. Il est connu que la malnutrition (kwashiorkor-obésité) et la présence d'éthanol endogène partagent des liens métaboliques, notamment la stéatose hépatique et la fermentation des sucres intestinaux, compte tenu de cela, nous avons testé des échantillons des produits sucrés pour déterminer l'existence d'une éventuelle association entre la structure des oligosaccharides des Coca-Cola et la production d'alcool in vitro. Dans cette étude exploratoire, le sucre dans les Coca-Cola d'origine américaine composé d'oligosaccharides diffère de celui des Coca-Cola réalisés en Afrique ou en Europe. Cette différence a été corrélée à des productions d'alcool spectaculairement différentes ; correspondant à boire de la bière titrée à 6% pour le Coca-Cola américain en co-culture avec *C. albicans*. Dans une perspective plus globale, nous avons aussi étudié des échantillons des produits lactés fermentés (PLFs), industriel et traditionnel du Mali et de la France, compte tenu de leurs effets bénéfiques nutritionnels. Certains produits fermentés, confirment un lien entre les levures spécifiques et les bactéries lactiques dans les PLFs et leur teneur en alcool. Cela justifie la mise en œuvre d'une réglementation concernant la teneur en alcool pour la consommation régulière des PLFs car cela pourrait induire une stéatose hépatique ou l'aggraver chez les enfants avec SAM.

Summary:

In recent years, the breast milk microbiome has been recognized as a relevant inductor of malnutrition in all its forms (kwashiorkor, marasmus and obesity). These three phenotypes exhibit shared metabolic link, notably hepatic steatosis, the incidence of which is correlated with sugar consumption-a factor known to induce endogenous alcohol production. In addressing malnutrition, breast milk is dynamic component with its own microbiota signature. A disruption of the breast milk microbiota could be the first step in the instrumental role of altered gut microbiota in the onset of malnutrition. As it has been suggested that the gut microbiota of the breast-fed infant mirrors that of breast milk, and malnourished and healthy infants have different fecal microbiota, suggesting this difference can precede onset of malnutrition. This difference is largely well described for bacterial communities; the fungal component being overlooked. Applying Illumina-MiSeq sequencing on the ribosomal RNA regions of internal transcribed spacers 1 and 2 (ITS1 and ITS2) from breast milk samples of 27 healthy mothers, including 9 breastfeeding children with SAM (M-SAM) and 18 breastfeeding children in good health (M-CTL), we generated 1,014,727 reads in ITS1 and 1,096,073 in ITS2. Most of the fungi colonizing M-SAM milk belong to the Basidiomycota phylum

while the Ascomycota phylum predominates in M-CTL milk. We observed an increased abundance of Naganishia (Cryptococcus) genus (57.93%) followed by Lodderomyces (29.64%) in the microbiota of breast milk intended for SAM; in contrast, the milk of M-CTL was highly enriched in Candida (38.29%). Although differences have been observed between these groups, a core formed by Candida, Naganishia (Cryptococcus), Cladosporium and Malassezia was shared in the milk from Malian breastfeeding mothers. Furthermore, assessing the physico-chemical parameters of this ecosystem, we found slightly increased salinity and a significant concentration of ethanol in one sample of maternal milk intended for a MAS, which raised suspicion of mammary fermentation syndrome; three other samples turn into a pinkish color and, also species involved in ethanol endogenous production such as *K. pneumoniae*, *C. albicans*. Given that malnutrition (kwashiorkor - obesity) and endogenous ethanol share metabolic link, such as the hepatic steatosis and the fermentation of intestinal, we tested samples sugars to determine the existence of any specific features related to the structure of oligosaccharides and in vitro alcohol production. In this exploratory study, we evidenced the highly different oligosaccharide composition between the American's Coca-Cola from United States of America compared to those from Afrique or Europe. This difference in carbohydrates correlates with alcohol production which is spectacularly different, corresponding to drinking of beer with a 6% alcohol content for American Coca-Cola in co-culture with *C. albicans*. In order to consider preventive approaches, we also investigated industrial and traditional fermented dairies products (FDPs) from Mali and France, in view of their nutritional benefits, which, on the other hand, confirm a link between specific yeasts and lactic acid bacteria in the FDPs and their alcohol content. This highlights the implementation of regulations governing the alcohol content of fermented products, as their ethanol content could induce steatosis or worsen it in children with SAM.

LE DOYEN

Georges LEONETTI