

Titre : Nouvelle thérapeutique anti-*Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose : Les *Lactobacillus*.

Mots clés : Pneumonie, souris, intranasal, *Pseudomonas*, *Lactobacillus*, probiotique

Résumé : L'augmentation préoccupante de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) nécessite la recherche de thérapies alternatives telles que les *Lactobacillus*. Dans cette thèse, différents travaux ont été réalisés :

- 1) Sur un modèle murin de pneumonie aiguë à PA, nous avons démontré l'effet bénéfique de l'administration intratrachéale d'un mélange de 3 souches de *Lactobacillus* provenant de lait ou de la cavité orale de patients sains.
- 2) Nous avons ensuite prospectivement étudié la population en *Lactobacillus* des expectorations de patients atteints de mucoviscidose (CF). La prévalence moyenne de portage était de 61%.
- 3) Parmi ces *Lactobacillus* issus de l'écosystème respiratoire des patients CF, nous avons constitué deux mélanges de 3 souches de *Lactobacillus*, sélectionnées pour leur activité anti-élastolytique et anti-pyocyanine *in vitro*. L'administration

intranasale de ces mélanges à des souris C57Bl/6, 18h avant leur infection par PAO1, améliore significativement la survie à 7 jours des souris, ainsi que la clairance pulmonaire en PAO1 à 24h post-infection. Une diminution significative du recrutement pulmonaire des neutrophiles et des cytokines pro-inflammatoires était observée, associée à une augmentation de celle en IL-10.

Ainsi, cette thèse démontre les effets bénéfiques de l'administration prophylactique des *Lactobacillus* par voie respiratoire sur la pneumonie aiguë à PA. Ce résultat serait lié à l'immunomodulation de ces bactéries. Enfin, les propriétés contre l'élastase et la pyocyanine de ces souches *in vitro* ne présagent pas de leur activité *in vivo*, avec le mélange *L. paracasei* 9N, *L. brevis* 24C et *L. salivarius* 20C présentant seulement *in vivo* la meilleure activité (Brevet BIO17555).

Title : New anti-*Pseudomonas aeruginosa* therapy for cystic fibrosis patients : the use of *Lactobacillus* spp.

Keywords : Pneumonia, mice, intranasal administration, *Pseudomonas*, *Lactobacillus*, probiotics

The alarming increase in antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* (PA) requires studying alternative therapies, such as *Lactobacillus*. In this thesis, several studies were carried out:

- 1) In a murine model of acute PA pneumonia, we have demonstrated the beneficial effect of intratracheal administration of a mixture of three *Lactobacillus* strains from milk or the oral cavity of healthy patients.
- 2) We then prospectively studied the *Lactobacillus* population in sputum of patients with cystic fibrosis (CF). The average prevalence of carry was 61%.
- 3) *Lactobacillus* from the respiratory ecosystem of CF patients were used to establish two mixtures of 3 *Lactobacillus* strains. Strains were selected for their anti-

elastolytic and anti-pyocyanin effects *in vitro*. Intranasal administration of these mixtures to C57Bl / 6 mice, 18h prior to PAO1 infection significantly improves 7-day survival and pulmonary clearance of PAO1 24h post-infection. A significant decrease in lung neutrophil recruitment and pro-inflammatory cytokines was observed, while the production of IL-10 increased.

This thesis demonstrates the beneficial effects of prophylactic respiratory administration of *Lactobacillus* on acute PA pneumonia. Anti-PA properties *in vitro* are not an indication of the *in vivo* activity. The mixture containing *L. paracasei* 9N, *L. brevis* 24C, and *L. salivarius* 20C show the best anti-PA activity (Patent BIO17555). This result is likely related to an immunomodulating effect of these bacteria.