

Discipline : Microbiologie (bactériologie)

Sujet : *Lactobacillus* du microbiote urinaire : vers une prévention des infections urinaires récidivantes ?

Acronyme : LAC-UTI

Mots clés : *Lactobacillus* spp – Infections urinaires récidivantes – *Escherichia coli* uropathogène – Probiotiques - Prévention

Direction de thèse : Pestel Caron Martine

Unité de recherche : UMR 1311 DINAMICURE

Etablissement : Université de Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : martine.pestel-caron@univ-rouen.fr

Les infections urinaires récidivantes (IUr) à *Escherichia coli* altèrent la qualité de vie et conduisent à des traitements antibiotiques (ATB) répétés aux conséquences néfastes. Longtemps, l'appareil urinaire normal fut réputé stérile, sur la base des analyses disponibles. En fait, il existe un microbiote urinaire, c'est-à-dire une flore complexe pouvant favoriser ou au contraire protéger des IUr.

Quelques travaux récents dont ceux de DYNAMICURE montrent que les lactobacilles (Lac), composante du microbiote vaginal de la femme jeune et du microbiote urinaire, seraient protecteurs des IUr. Or, les Lac font partie des probiotiques, micro-organismes disponibles en pharmacie, utilisés dans des pathologies intestinales ou vaginales. Quelques études aux résultats divergents ont évalué les Lac en prévention des IUr. La grande diversité des Lac incite à identifier les meilleures souches capables d'antagoniser *E. coli* et de prévenir les IUr, ce que nul n'a fait à grande échelle.

DYNAMICURE allie tous les moyens pour amplifier ces recherches via un Doctorat. Il sera constitué, par cultures spécifiques, une importante collection de Lac urinaires chez des femmes de 18 à 45 ans, à antécédent ou non d'IU. Puis, les Lac des 2 groupes de patientes seront comparés en termes de sensibilité aux ATB, de capacité à inhiber la croissance de cultures traditionnelles de *E. coli* et de composition de leurs gènes pouvant expliquer ces différences. Enfin, les souches de Lac sélectionnées comme potentielles meilleures candidates pour antagoniser *E. coli* seront testées dans l'urine humaine et dans un modèle de culture de cellules de vessie, afin d'approcher le plus possible les conditions humaines, tout en évitant un modèle animal ou un essai clinique prématuré.

Ce Doctorat a donc pour finalité de mettre au point un probiotique de Lac adapté à la prévention des IUr, ayant vocation à être protégé par brevet, industrialisé dans la région normande et testé en clinique versus ATB.

Recurrent *Escherichia coli* urinary tract infections (rUTIs) impair quality of life and lead to repeated antibiotic treatments (ATBs) with harmful consequences. For a long time, the normal urinary tract was considered sterile, on the basis of available analyses. In reality, there is a urinary microbiota, i.e. a complex flora that can promote or, on the contrary, protect against rUTI.

Several recent studies, including those by DYNAMICURE, show that lactobacilli (Lacs), components of the vaginal microbiota of young women and of the urinary microbiota, are protective against rUTIs. Lacs are probiotics, micro-organisms available in pharmacies and used to treat intestinal and vaginal pathologies. A number of studies with divergent results have evaluated Lacs in the prevention of rUTI. The great diversity of Lacs makes it necessary to identify the best strains capable of antagonizing *E. coli* and preventing rUTI, which has never been done on a large scale.

DYNAMICURE is bringing together all the resources needed to amplify this research via a PhD. A large collection of urinary Lacs will be cultured from women aged 18 to 45, with or without a history of rUTI. The Lacs from the 2 groups of patients will then be compared in terms of their sensitivity to ATBs, their ability to inhibit *E. coli* growth, and the composition of their genes which may explain these differences. Finally, the Lac strains selected as the best potential candidates for antagonizing *E. coli* will be tested in human urine and in a bladder cell culture model, in order to approximate human conditions as closely as possible, while avoiding animal model or a premature clinical trial.

The aim of this thesis is therefore to develop a Lac probiotic suitable for the prevention of rUTI, which will be patented, industrialized in the Normandy region and clinically tested against ATBs. .