THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie-Santé
Spécialité : « Sciences odontologies »

Par
Agathe LOUISY

Effet des dérivés de probiotiques sur des modèles murins d'inflammation de la muqueuse orale

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 10 novembre 2026
Unité de recherche : Laboratoire RMeS - Inserm U1229 - Nantes Université

Rapporteurs avant soutenance :

Claudine Blin	Directeur de Recherche CNRS, Université Côte d'Azur
Marjolaine Gosset	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université Paris Cité

Composition du Jury :

Examinateurs :	Claudine Blin	Directrice de Recherche CNRS, Université Côte d'Azur
	Marjolaine Gosset	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université Paris Cité
	Jean-Christophe Fricain	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Bordeaux
Dir. de thèse :	Alexandra Cloitre	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Nantes Université
Co-dir. de thèse :	Philippe Lesclous	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Nantes Université

Invités :

Valérie Geoffroy	Directeur de Recherche INSERM, Nantes Université
Éric Guédon	Directeur de Recherche INRAE Institut Agro
Sylvain Catros	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Bordeaux

Titre : Effet des dérivés de probiotiques sur des modèles murins d'inflammation de la muqueuse orale

Mots clés : Mucite orale chimio-induite, péri-implantite, *Propionibacterium freudenreichii*, modèles expérimentaux, inflammation orale

Résumé : La mucite orale chimio-induite et la péri-implantite sont deux pathologies inflammatoires orales fréquentes, aux traitements encore insuffisamment efficaces. Elles partagent un mécanisme physiopathologique commun : une inflammation locale excessive associée à une dysbiose. De nouvelles thérapeutiques sont donc nécessaires. *Propionibacterium freudenreichii* (*P.freudenreichii*) est un probiotique dont les propriétés anti-inflammatoires ont déjà été démontrées dans des modèles murins de mucite intestinale. Notre hypothèse est que cette bactérie pourrait renforcer la barrière épithéliale, réguler l'inflammation, et moduler l'ostéoglastogenèse. Notre objectif est de valider ce probiotique comme candidat thérapeutique dans deux modèles murins expérimentaux de ces pathologies.

Pour répondre à cet objectif, nous avons organisé nos travaux autour de trois axes : (1) développer un modèle murin de mucite orale chimio-induite ; (2) développer un modèle murin de péri-implantite ; (3) tester in vitro l'effet de *P.freudenreichii* sous différentes formes (vivante, inactivée par la chaleur ou sous forme de vésicules extracellulaires) sur trois types cellulaires : les cellules épithéliales orales, pour évaluer ses effets sur la fonction barrière épithéliale ; les macrophages, pour étudier la ses effets sur leur polarisation ; et les monocytes, pour évaluer ses effets sur l'ostéoclastogenèse. Ce travail vise à étudier *P.freudenreichii* ou ses dérivés comme candidats thérapeutiques pour limiter l'inflammation orale liée à ses deux pathologies.

Title : Effect of probiotic derivatives on murine models of oral mucosal inflammation

Keywords : Chemotherapy-induced oral mucositis, peri-implantitis, Propionibacterium freudenreichii, experimental models, oral inflammation

Abstract : Chemotherapy-induced oral mucositis and peri-implantitis are two common inflammatory oral conditions for which treatments are still insufficiently effective. They share a common pathophysiological mechanism: excessive local inflammation associated with dysbiosis. New treatments are therefore needed. Propionibacterium freudenreichii (P. freudenreichii) is a probiotic whose anti-inflammatory properties have already been demonstrated in mouse models of intestinal mucositis. Our hypothesis is that this bacterium could strengthen the epithelial barrier, regulate inflammation, and modulate osteoclastogenesis. Our aim is to validate this probiotic as a therapeutic candidate in two experimental mouse models of these conditions.

To achieve this objective, we have organised our work around three main areas: (1) developing a mouse model of chemotherapy-induced oral mucositis; (2) developing a mouse model of peri-implantitis; (3) to test in vitro the effect of P. freudenreichii in various forms (live, heat-inactivated or in the form of extracellular vesicles) on three cell types: oral epithelial cells, to assess its effects on epithelial barrier function; macrophages, to study its effects on their polarisation; and monocytes, to assess its effects on osteoclastogenesis. This study aims to investigate P. freudenreichii or its derivatives as therapeutic candidates for reducing oral inflammation associated with these two conditions.