

Virginie Dyon-Tafari¹, Sylvie Lefort², Jérôme Josse¹, Florent Valour^{1,3}, Alan Diot¹, Jean François Sabuco², Sébastien Coyne², Tristan Ferry¹, Michael Mourez² & Frédéric Laurent^{1,4}

¹ Centre International de Recherche en Infectiologie, Equipe « Pathogénie des staphylocoques », Lyon

² Sanofi R&D, TA Infectious Diseases, Marcy l'étoile

³ Service de maladies infectieuses, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon

⁴ Service de Bactériologie, CNR des staphylocoques, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon

INTRODUCTION

Les infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus aureus* (SA) sont un problème de santé publique majeur et nécessitent le développement de nouvelles approches thérapeutiques. En effet, malgré la combinaison d'une prise en charge chirurgicale et d'un traitement antibiotique prolongé, le **taux d'échec thérapeutique reste élevé**. L'interaction entre SA et les ostéoblastes (OB, cellules responsables de la formation osseuse) est une étape décisive dans ce type d'infection. Effectivement, SA peut être **internalisé par les OB** et **persister** au niveau intracellulaire, **diminuant l'efficacité des traitements antibiotiques**. Face à ce problème, **2 nouvelles molécules ont été synthétisées (Sar1 et Sar2)** afin de **cibler spécifiquement les SA intracellulaires**. L'objectif de cette étude préliminaire est d'évaluer *in vitro* l'effet de ces 2 molécules dans un modèle d'interaction SA/OB.

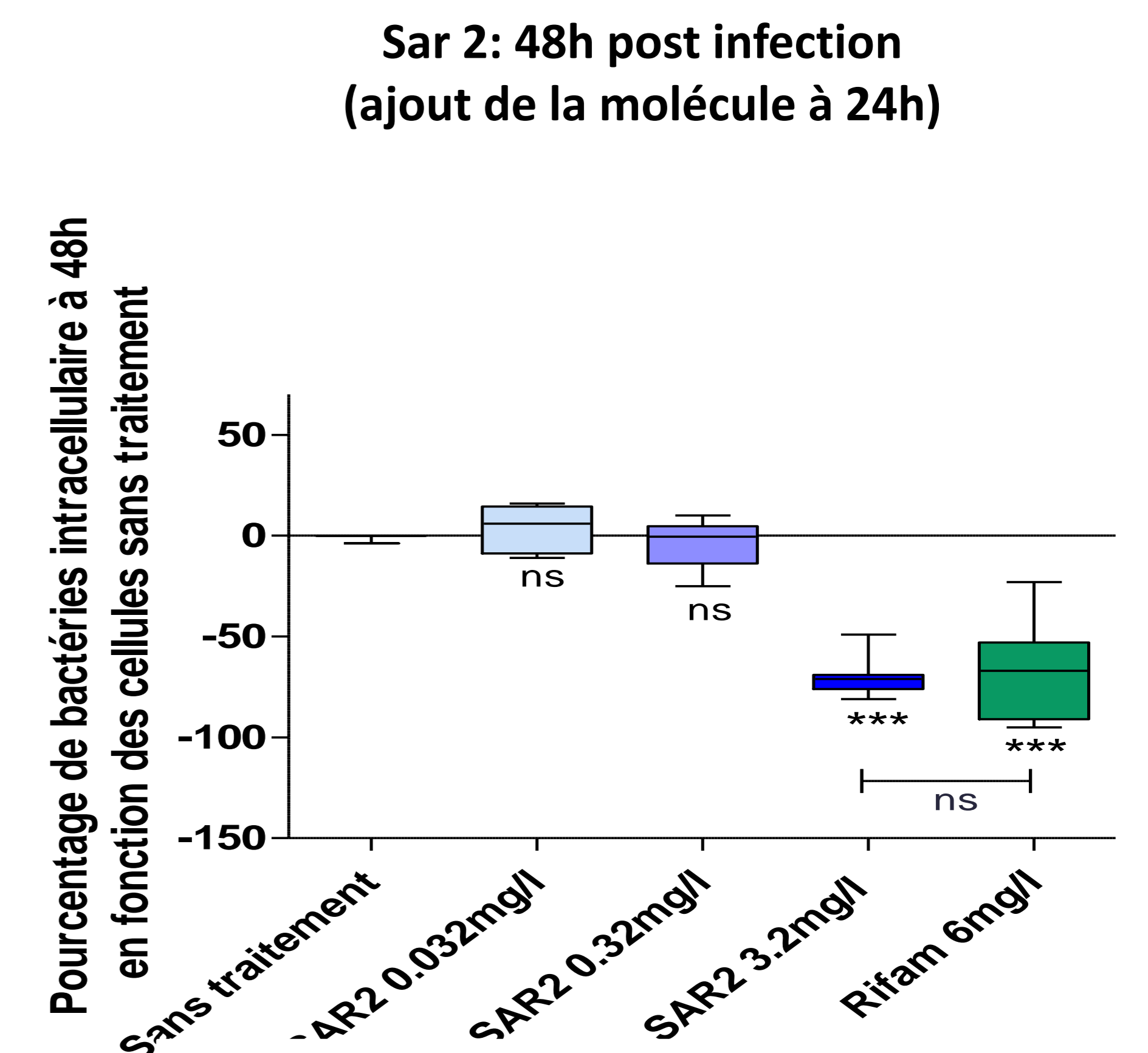
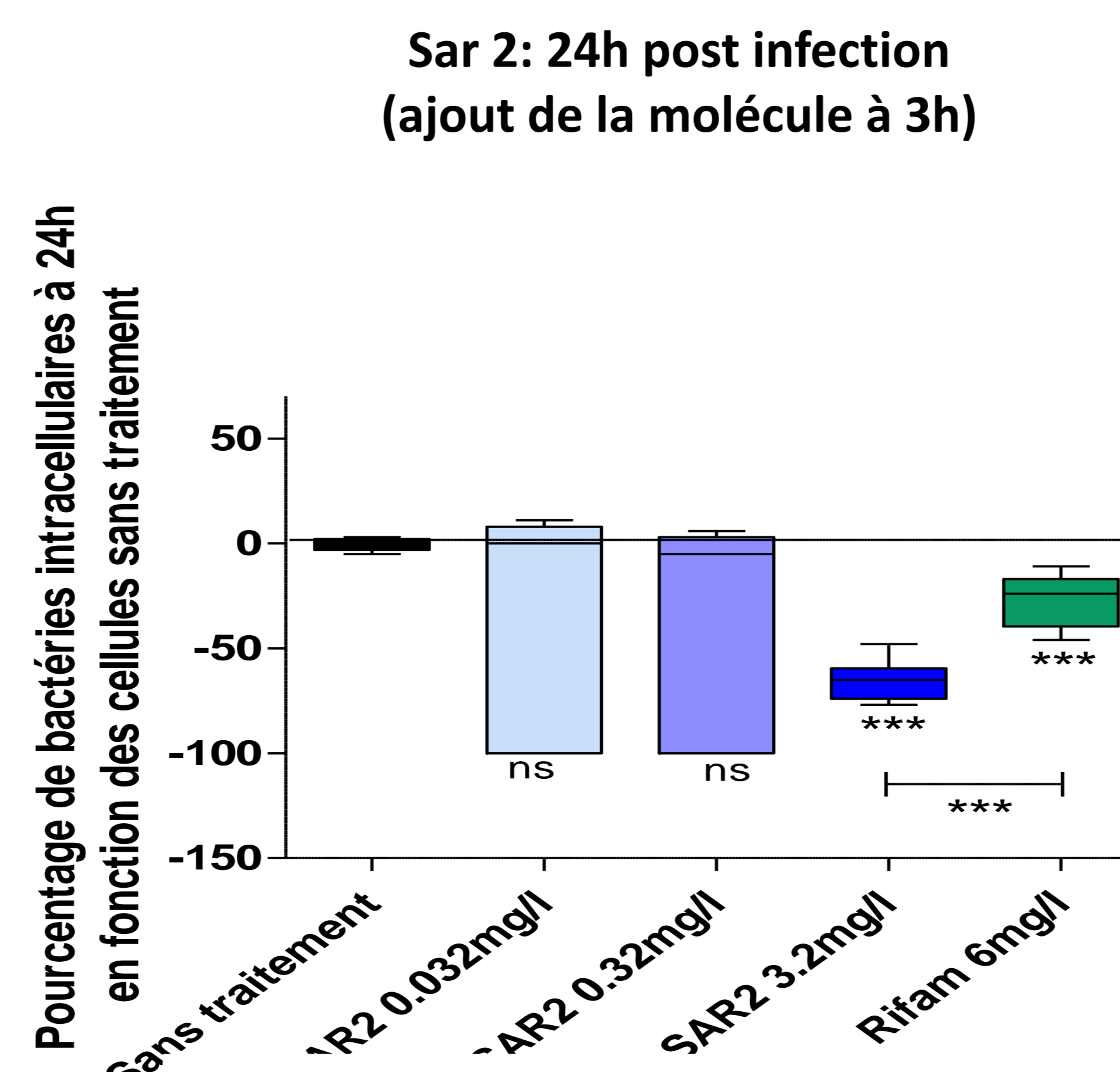
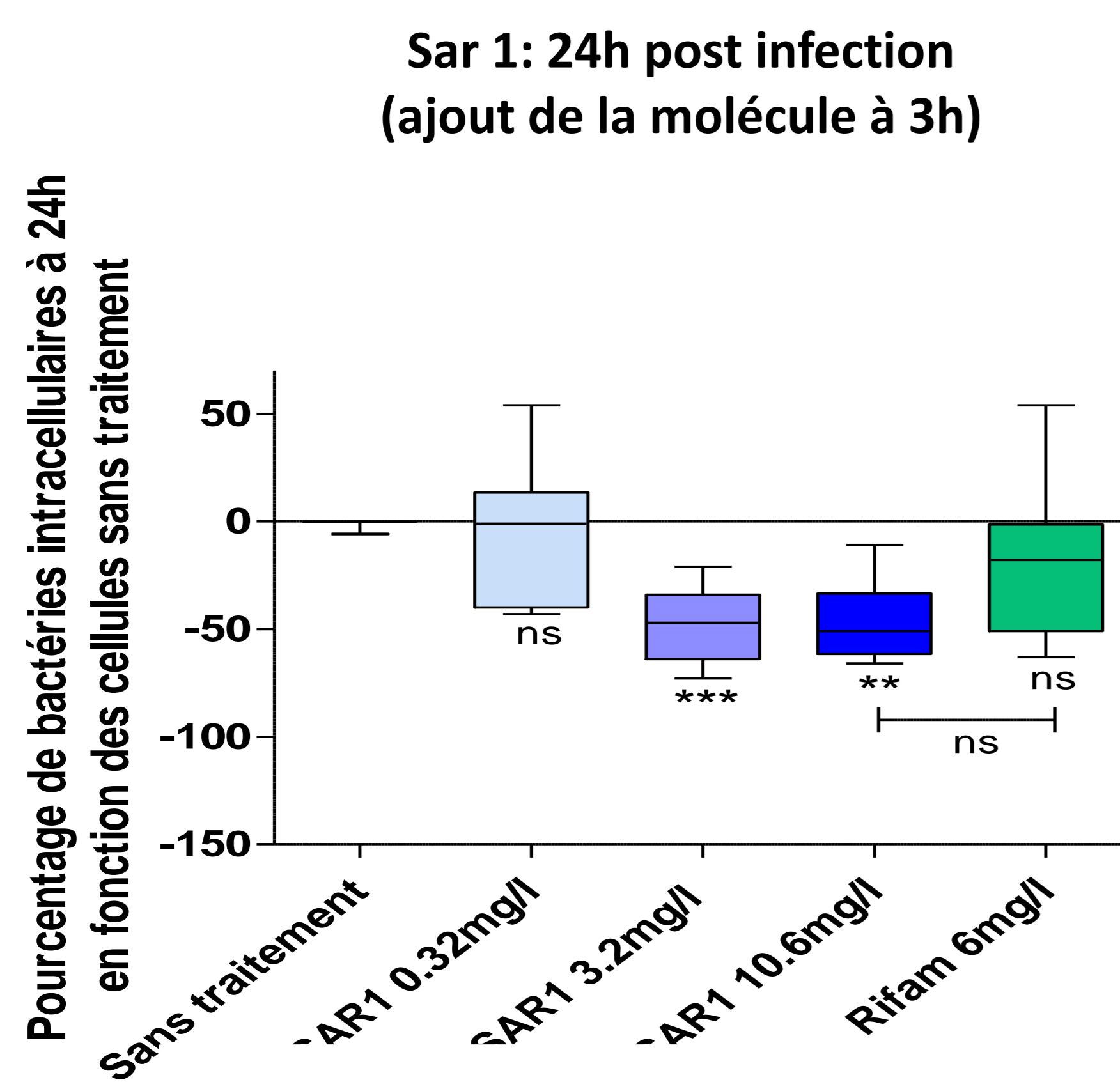
MATÉRIELS ET MÉTHODES

Un **modèle d'interaction** a été mis en place entre SA HG001 et une lignée dérivée d'OB humains MG-63. Les 2 molécules ont été ajoutées à 3h ou 24h post-infection après élimination des bactéries extracellulaires.

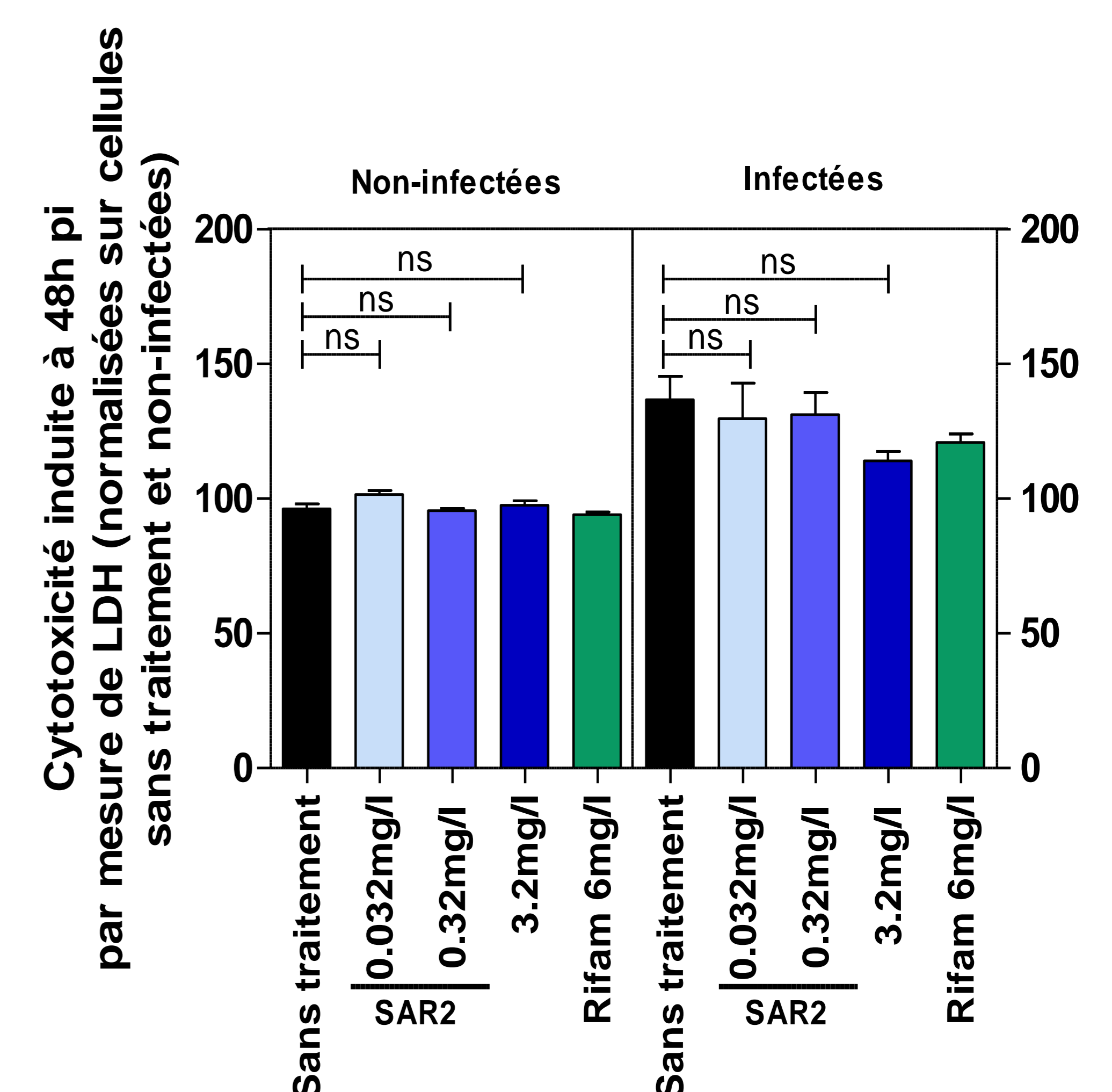
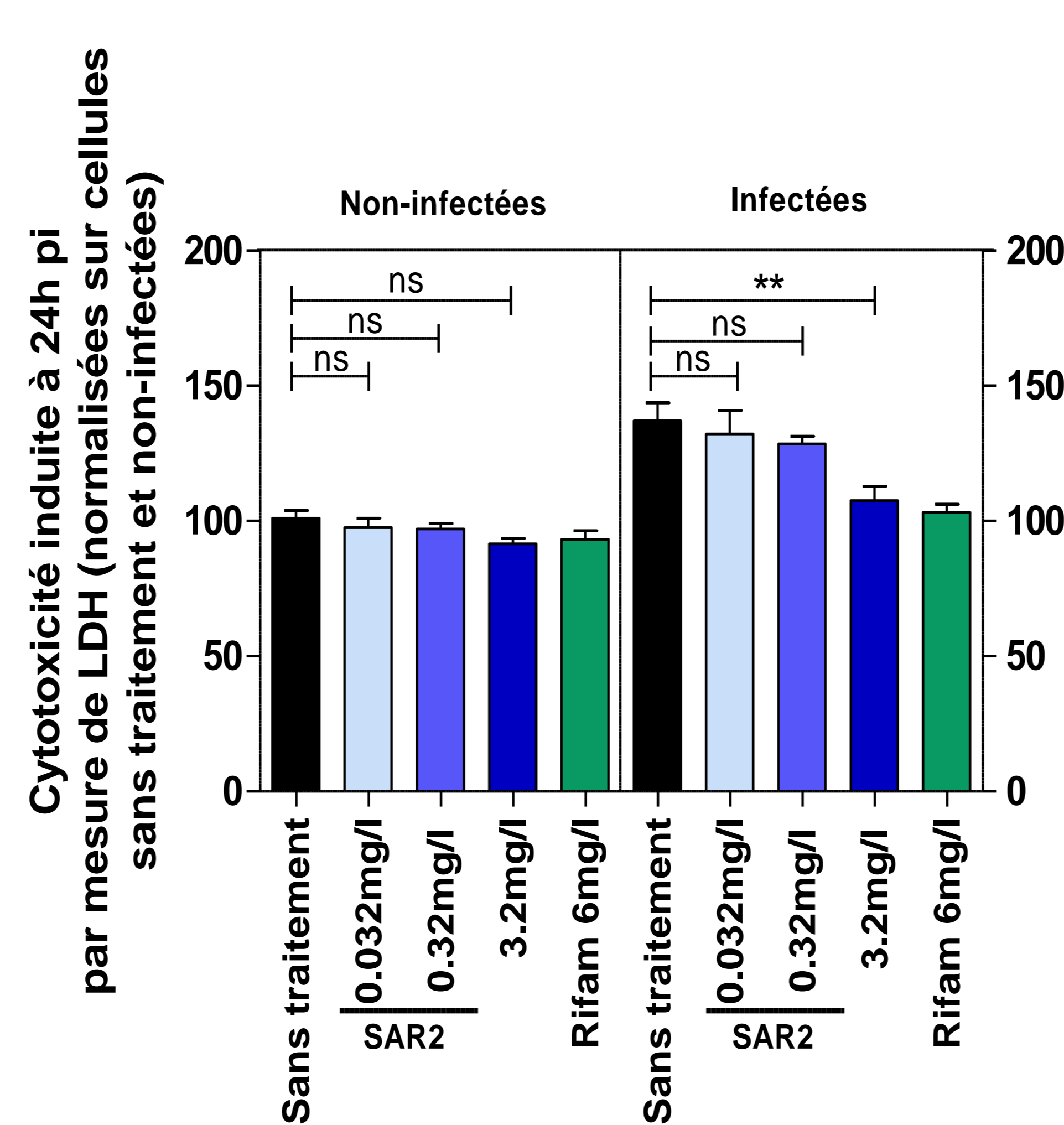
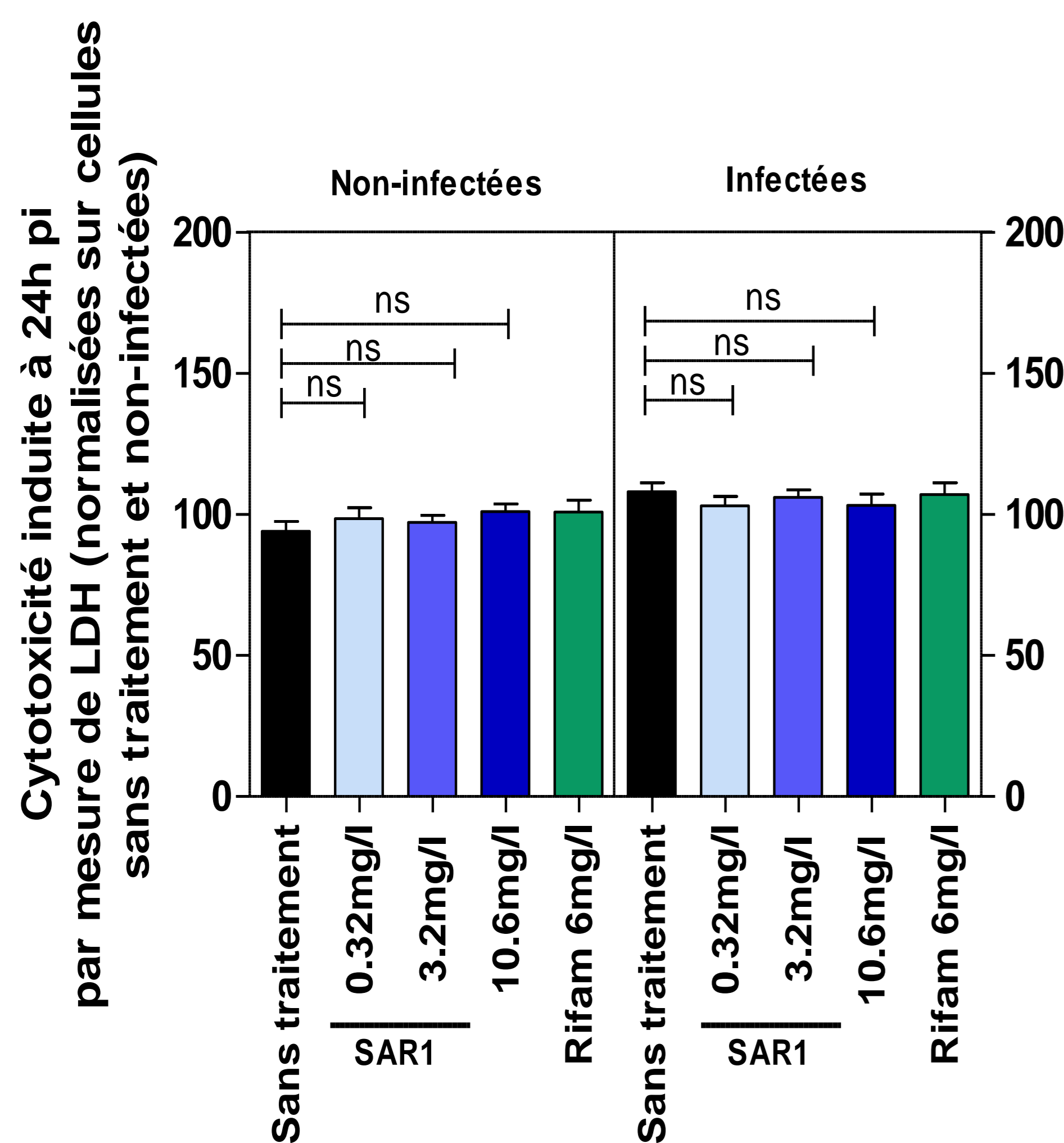
A **24h et 48h** post-infection, le **nombre de SA intracellulaires** ainsi que la **cytotoxicité** ont été évalués. Les 2 molécules ont été testées à 3 concentrations différentes et la rifampicine a été utilisée comme référence.

RÉSULTATS

Efficacité des molécules dans les ostéoblastes



Cytotoxicité des molécules dans les ostéoblastes



Après **24h** de traitement, le **nombre de SA intracellulaires est divisé par 2** pour Sar 1 et Sar 2 à 3,2 mg/l (vs OB non traités, $p < 0.001$).

Les **effets** observés sont **équivalents à ceux de la rifampicine** et même **supérieur pour Sar 2** ($p < 0.001$).

Un **effet anti-SA de Sar 2 à 3,2 mg/l** est également **observé lorsque le traitement débute 24h post-infection** ($p < 0.001$), démontrant l'**efficacité de la molécule sur des SA persistants au niveau intracellulaire depuis déjà 24h**.

Aucun effet cytotoxique n'a été observé sur les OB pour les 2 molécules.

CONCLUSION

Nos résultats préliminaires ont montré l'**intérêt de ces 2 nouveaux inhibiteurs anti-staphylococciques dans l'élimination des SA intracellulaires**, avec une **efficacité supérieure à la rifampicine**. Ces molécules, en combinaison avec des antibiotiques standards, pourraient constituer une **option thérapeutique précieuse pour le traitement des infections ostéo-articulaires**.