

Capacité du linézolide et du tédizolide à éradiquer *Staphylococcus aureus* en intracellulaire et sous forme de biofilm au cours du traitement des infections ostéo-articulaires.

IOA-04

L. Abad¹, V. Tafani-Dyon¹, A. Cara¹, J. Tasse¹, S. Lustig^{2,3}, J. Josse¹, T. Ferry^{1,2,4}, A. Diot¹, F. Laurent^{1,2,5}, F. Valour^{1,2,4}

¹ CIRI – Centre International de Recherche en Infectiologie, Inserm, U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Univ Lyon, F-69007, Lyon, France

² Centre de Référence des Infections OstéoArticulaires complexes (CIRIOAc Lyon), Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

³ Département de chirurgie orthopédique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁴ Département d'Infectiologie, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁵ Laboratoire de bactériologie, Centre National de Référence des Staphylocoques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

JNI 19^e Journées Nationales d'Infectiologie du mercredi 13 au vendredi 15 juin 2018
Journée Nationale de Formation des Infectiologistes en Infectiologie jeudi 14 juin 2018
Nantes et la région Pays de la Loire CRI des Congrés de Nantes

Introduction

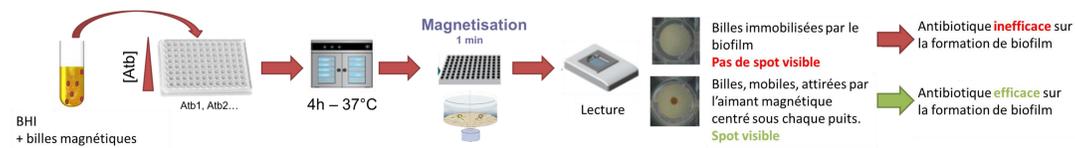
Staphylococcus aureus (SA) est la première cause d'infection ostéoarticulaire (IOA). Sa capacité à former du biofilm et à s'internaliser et persister dans les cellules osseuses, mécanismes de sanctuarisation de la bactérie, sont causes de rechute et de chronicité dans les IOA. Le traitement des IOA, par l'utilisation du linézolide est limitée du fait de sa toxicité neurologique et hématologique, limitant son utilisation prolongée. Le tédizolide, oxazolidinone de seconde génération, pourrait être une alternative thérapeutique grâce à son meilleur profil de tolérance. Toutefois sa capacité à éradiquer les bactéries dans le biofilm et en intracellulaire n'a été que peu évaluée. L'objectif de cette étude était d'évaluer et de comparer la capacité du linézolide et du tédizolide à prévenir la formation de biofilm, à éradiquer un biofilm mature et les bactéries intracellulaire dans un modèle *in vitro* d'infection d'ostéoblastes (en utilisant des concentrations cliniquement pertinentes).

Matériels & Méthodes

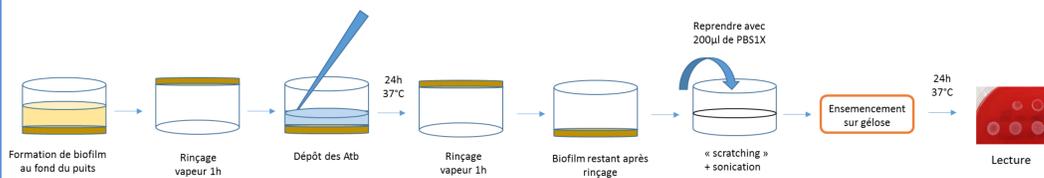
Trois souches ont été testées : une souche de référence 6850 et deux souches cliniques d'IOA chroniques
Toutes les expériences ont été répétées trois fois.

Activité sur le biofilm

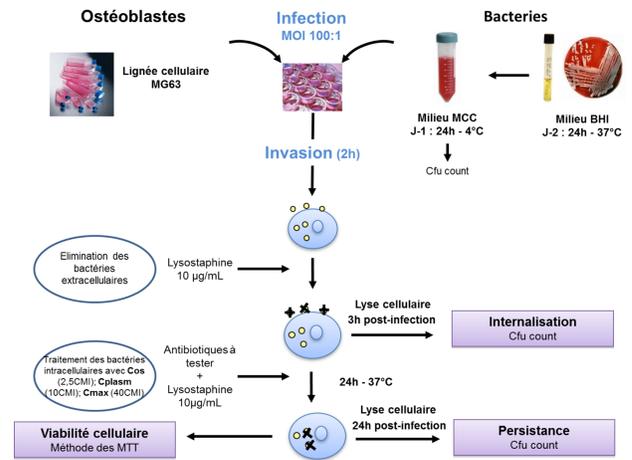
- Concentration minimale inhibitrice de biofilm (CMib) - Antibiofilmogramme®



- Concentration minimale d'éradication du biofilm Minimum (CMEB)



Activité intracellulaire



Résultats

Antibiofilmogramme®

CMib (mg.L ⁻¹)	Linézolide	Tédizolide
6850	1	0.25
Souche clinique n°1	1	0.25
Souche clinique n°2	2	0.5

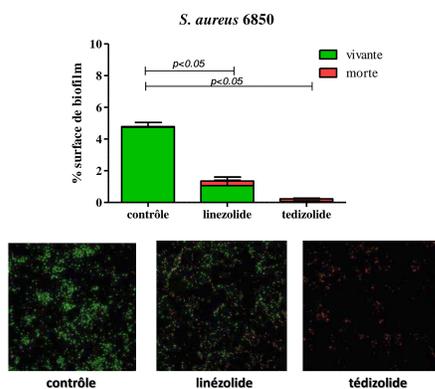


Table 1 : CMib du tédizolide et du linézolide déterminées avec la méthode Antibiofilmogramme® sur les trois souches.

Figure 1 : Capacité du tédizolide et du linézolide à prévenir la formation de biofilm (utilisation de la CMib calculée avec l'Antibiofilmogramme®) sur 6850. Marquage Live/dead et analyse par microscopie confocale à balayage laser.

Eradication du biofilm

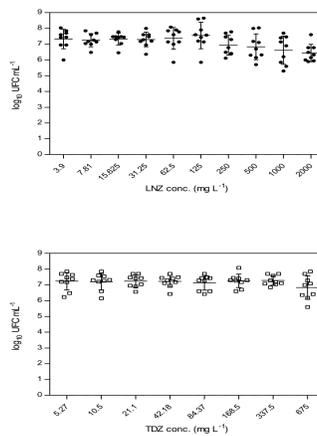


Figure 2 : Capacité du linézolide et du tédizolide à éradiquer les bactéries dans un biofilm mature (trois souches).

Intracellulaire

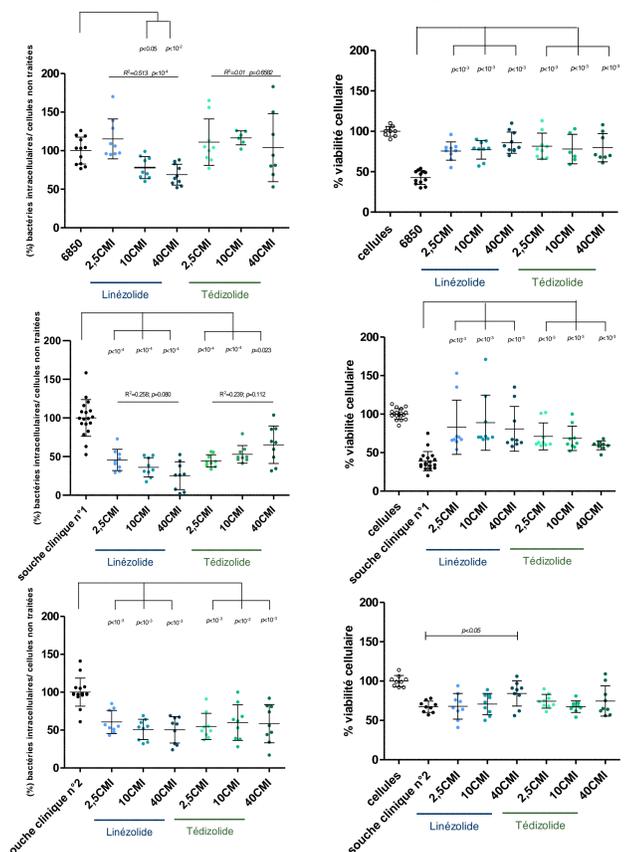


Figure 3 : Activité intracellulaire du linézolide et du tédizolide sur trois souches *S. aureus* (6850; souche clinique n°1 et n°2). A. Comparaison de la capacité des antibiotiques à éradiquer les bactéries intracellulaires aux trois concentrations (2,5CMI;10CMI;40CMI). B. Comparaison de la capacité des antibiotiques à augmenter la viabilité cellulaire aux trois concentrations (2,5CMI;10CMI;40CMI) grâce à la méthode MTT.

Biofilm

- Le linézolide et le tédizolide permettent significativement ($p < 0,05$) de prévenir la formation de biofilm.
- Les deux antibiotiques sont inefficaces dans l'éradication d'un biofilm mature.

Intracellulaire

- Souche 6850** : Le linézolide diminue de 22% le nombre de SA intracellulaires après 24h de traitement ($P < 0,05$ vs cellules non traitées). Le tédizolide n'a pas d'effet significatif. Cependant les deux antibiotiques augmentent la viabilité cellulaire pour des concentrations $\geq 2,5$ CMI.
- Souche clinique n°1** : Le linézolide et le tédizolide diminuent de 50 % le nombre de SA intracellulaires après 24h de traitement ($p < 10^{-4}$ vs cellules non traitées). Chaque molécule augmente significativement la viabilité cellulaire de 37 % à partir des concentrations $\geq 2,5$ CMI ($P < 10^{-3}$).
- Souche clinique n°2** : Le linézolide et le tédizolide diminuent de 40 % le nombre de SA intracellulaires après 24h de traitement en comparaison aux cellules non traitées ($P < 10^{-3}$ vs cellules non traitées). La viabilité cellulaire est augmentée significativement seulement avec le linézolide à 40CMI.

Conclusion

Les oxazolidinones ne sont pas une bonne alternative thérapeutique pour éradiquer les phénotypes bactériens associés aux IOA chroniques. Le linézolide et le tédizolide ont une faible capacité à éradiquer *S.aureus* intraosteoblastique, d'autant plus que leur efficacité est souche dépendante. Cependant les deux antibiotiques diminuent la cytotoxicité bactérienne, suggérant un rôle dans la modulation des facteurs de virulence intracellulaire bactériens. Concernant leur activité anti-biofilm, le linézolide et le tédizolide sont inactifs *in vitro* dans l'éradication des bactéries d'un biofilm mature, mais ils peuvent être utilisés en prophylaxie.

Lélia Abad

Centre de Biologie Nord - Laboratoire de Bactériologie
Hôpital de la Croix-Rousse
103 Grande Rue de la Croix Rousse
69004 LYON,
France
@lelia.abad@chu-lyon.fr

