

Infections ostéo-articulaires : activité intra-ostéoblastique des rifamycines et oxazolidinones.

L. Abad¹, V. Tafani-Dyon¹, 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

² Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc 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



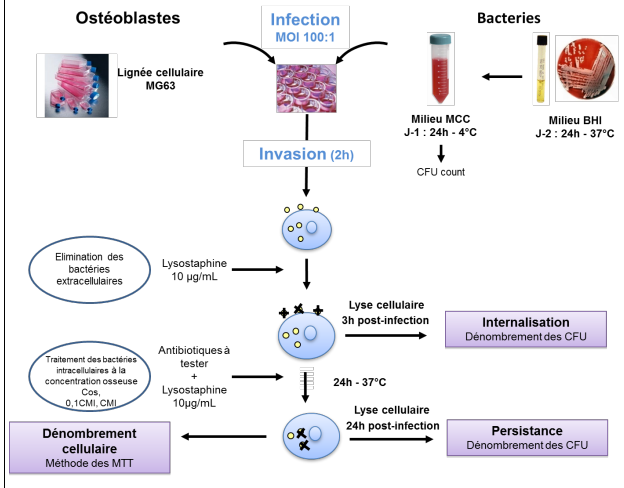
P00

Introduction

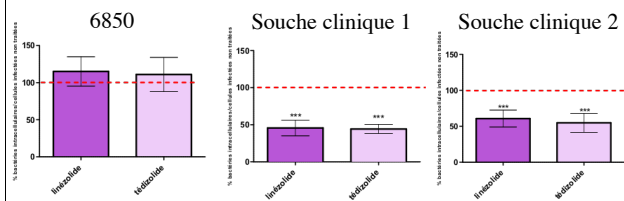
La persistance intra-ostéoblastique de *Staphylococcus aureus* (SA) explique en partie la chronicisation des infections ostéo-articulaires (IOA). Fréquemment utilisés dans cette indication, la rifampicine et le linézolide sont toutefois à risque d'émergence de résistances, d'effets indésirables et/ou d'interactions médicamenteuses. D'autres rifamycines et oxazolidinones pourraient constituer des alternatives, mais leur capacité à éradiquer le réservoir intra-ostéoblastique de *S. aureus* (SA) est mal connue. **L'objectif de l'étude est d'évaluer la capacité de la rifabutine, de la rifabutine versus la rifampicine et du tédzolide versus le linézolide à éradiquer les SA dans un modèle expérimental d'IOA.**

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.



Linézolide vs tédzolide



Linézolide vs tédzolide à concentration osseuse:

Concernant la souche 6850, le linézolide et le tédzolide sont inefficaces dans l'éradication des SA intracellulaires. Il n'y a aucune différence significative entre les deux molécules.

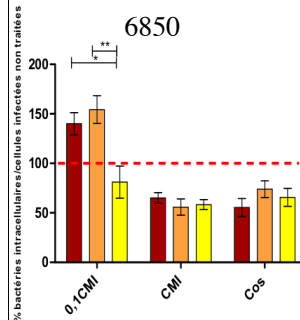
Concernant la souche clinique n°1, le linézolide et le tédzolide diminuent de **57,5%** et **58,5%** ($p < 0,001$) respectivement le nombre de SA intracellulaires par rapport à la condition contrôle, sans différence significative entre les deux molécules.

Concernant la souche clinique n°2, le linézolide et le tédzolide diminuent de **46,4%** et **51,6%** le nombre de SA intracellulaires par rapport à la condition contrôle ($p < 0,001$) respectivement, sans différence significative entre les deux molécules.

Pour chacune des souches, le tédzolide ne présente pas de différence significative d'activité intracellulaire par rapport au linézolide.

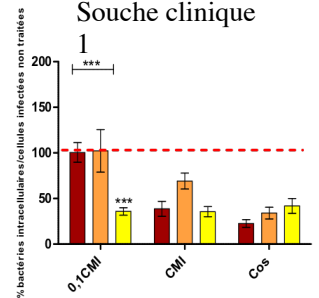
Résultats

Rifampicine vs rifabutine et rifapentine



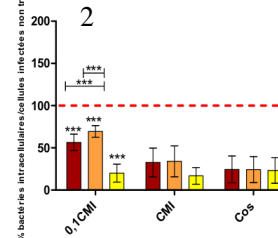
Concernant la souche 6850, la rifabutine à 0,1CMI est capable de diminuer significativement le nombre de SA intracellulaires après 24h de traitement par rapport à la rifampicine ($p < 0,05$) et la rifapentine ($p < 0,01$).

Souche clinique



Concernant la souche clinique n°1, la rifabutine à 0,1CMI est capable de diminuer significativement ($p < 0,001$) de **65,8%** le nombre de SA intracellulaires après 24h de traitement par rapport à la condition non traitée. La rifampicine et la rifapentine n'ont pas d'effet significatif à 0,1CMI.

Souche clinique



Concernant la souche clinique n°2, la rifampicine, la rifapentine et la rifabutine à 0,1CMI diminuent significativement le nombre de SA intracellulaires respectivement de **43,8%**; **31,2%**; **79,1%** ($p < 0,001$). La rifabutine est significativement plus efficace que la rifampicine ($p < 0,001$) et la rifapentine ($p < 0,001$).

La rifabutine affiche une différence significative d'efficacité à partir de 0,1CMI par rapport à la rifampicine et la rifapentine

Conclusion

L'efficacité intracellulaire des oxazolidinones et rifamycines est souche-dépendante malgré des CMI équivalentes, possiblement du fait d'adaptations phénotypiques intracellulaires différentes des souches. Les oxazolidinones ont une faible capacité à éradiquer le réservoir intracellulaire de SA et ont une efficacité sensiblement équivalente. Les trois rifamycines sont efficaces dans l'élimination des bactéries intracellulaires, un des phénotypes bactériens associés aux IOA chroniques. La rifabutine semble efficace à plus faibles concentrations, suggérant une accumulation plus importante de la molécule en intraostéoblastique. Cela pourrait être expliqué par son coefficient de partition huile/eau 100 fois supérieur à celui de la rifampicine. La possibilité d'utiliser la rifabutine à des doses plus faibles, et donc d'éviter l'apparition d'effets secondaires, pourrait en faire une alternative intéressante à la rifampicine dans le traitement des IOA

Lélia Abad

Centre de Biologie Nord – Institut des Agents Infectieux
Hôpital de la Croix-Rousse
103 Grande Rue de la Croix Rousse
69004 LYON,
France
lelia.abad@chu-lyon.fr

