

## anti Staphylococcus aureus contre les bactéries au sein du biofilm ou internalisées dans les ostéoblastes



Camille KOLENDA<sup>1,2</sup>, Jérôme JOSSE<sup>1</sup>, Mathieu Medina<sup>3</sup>, Cindy Fevre<sup>3</sup>, Sébastien LUSTIG<sup>4,5</sup>, Tristan FERRY<sup>1,5,6</sup>, Frédéric LAURENT<sup>1,2,6,7</sup>

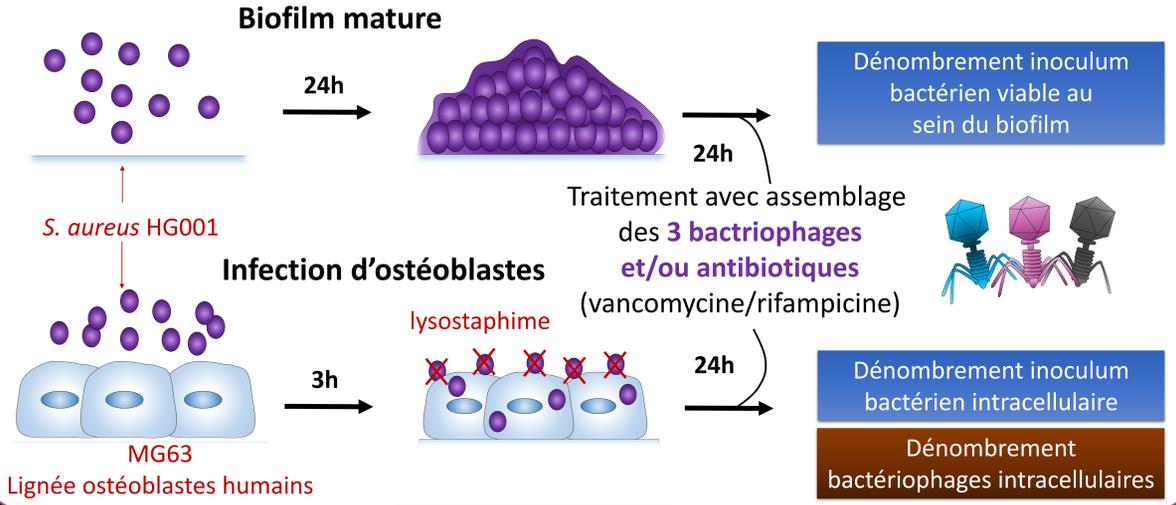


1. CIRI – Centre International de Recherche en Infectiologie, Inserm U1111, CNRS UMR5308, ENS Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1 ; 2. Laboratoire de Bactériologie, Institut des Agents Infectieux, Hospices Civils de Lyon ; 3. Pherecydes Pharma, Romainville ; 4. Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon ; 5. Service de Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon ; 6. Centre régional de Référence pour la prise en charge des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc Lyon), Hospices Civils de Lyon ; 7. Centre National de Référence des Staphylocoques, Institut des Agents Infectieux, Hospices Civils de Lyon, Lyon.

### Introduction

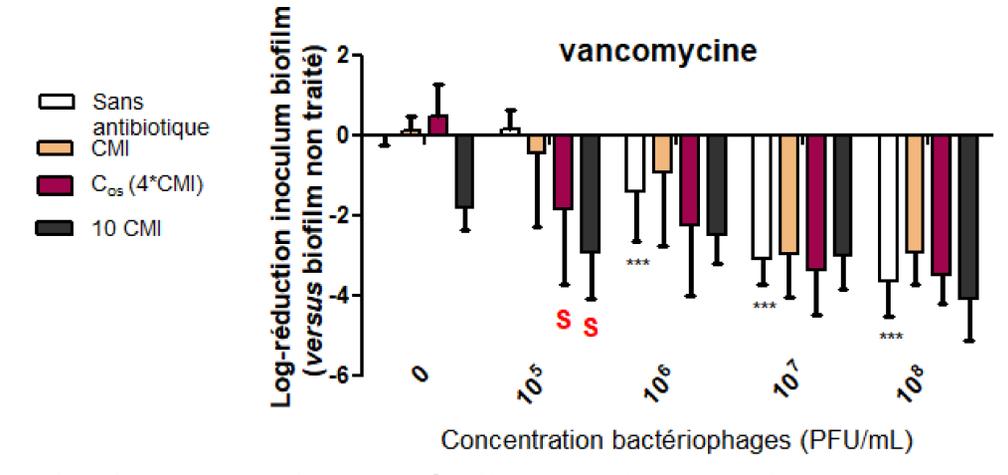
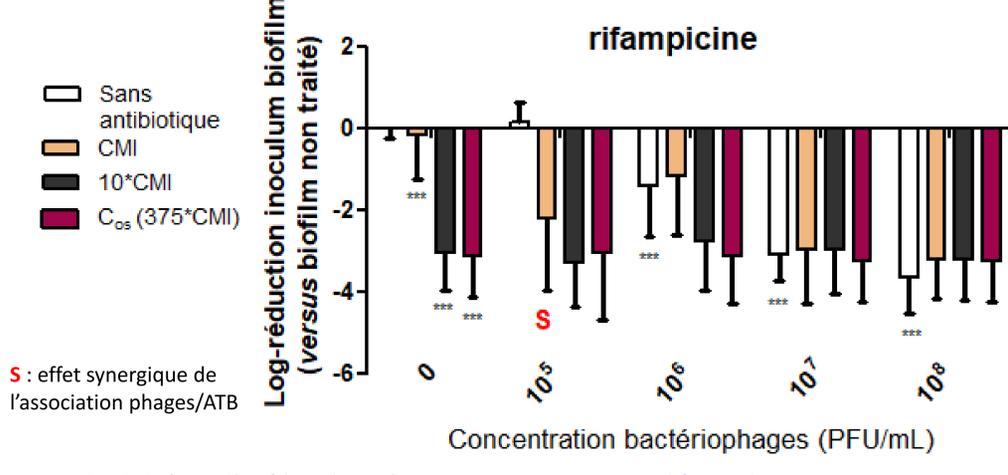
*Staphylococcus aureus* est le premier agent causal des infections ostéo-articulaires (IOA) et est fréquemment responsable de formes chroniques difficiles à traiter en raison de sa capacité à former des biofilms, à être internalisé et à persister dans les ostéoblastes. La phagothérapie constitue une alternative thérapeutique prometteuse pour améliorer la prise en charge des IOA. **Objectif de l'étude** : évaluation de l'activité bactéricide d'un assemblage de 3 phages, récemment utilisés aux HCL pour le traitement compassionnel d'IOA (Ferry 2018), contre *S. aureus* dans des modèles *in vitro* de formation de biofilm et d'infection d'ostéoblastes humains.

### Matériel & Méthodes



### Résultats

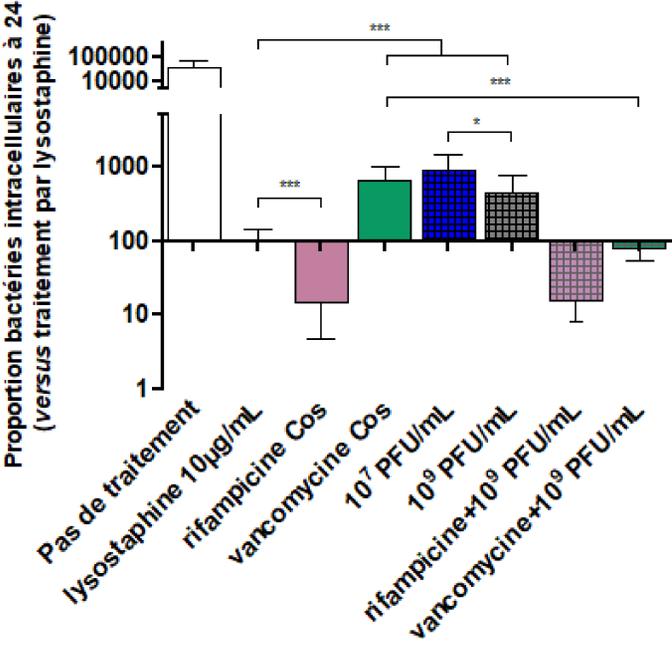
#### 1. Activité contre S. aureus au sein du biofilm



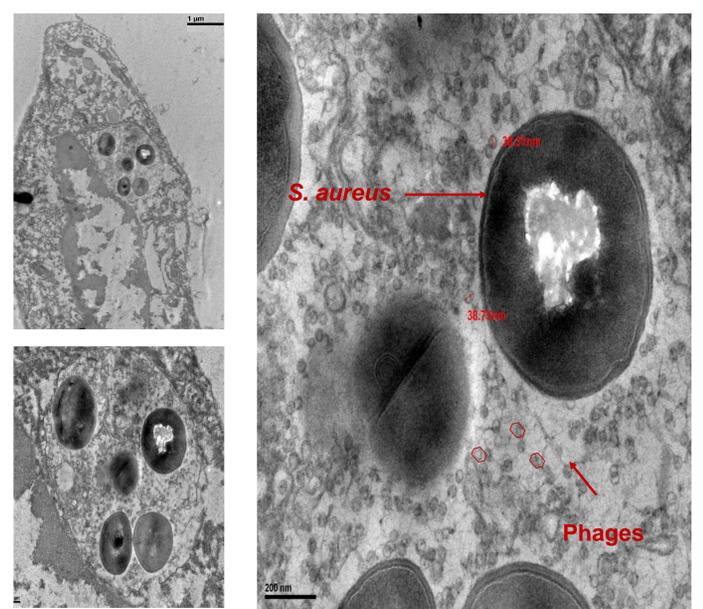
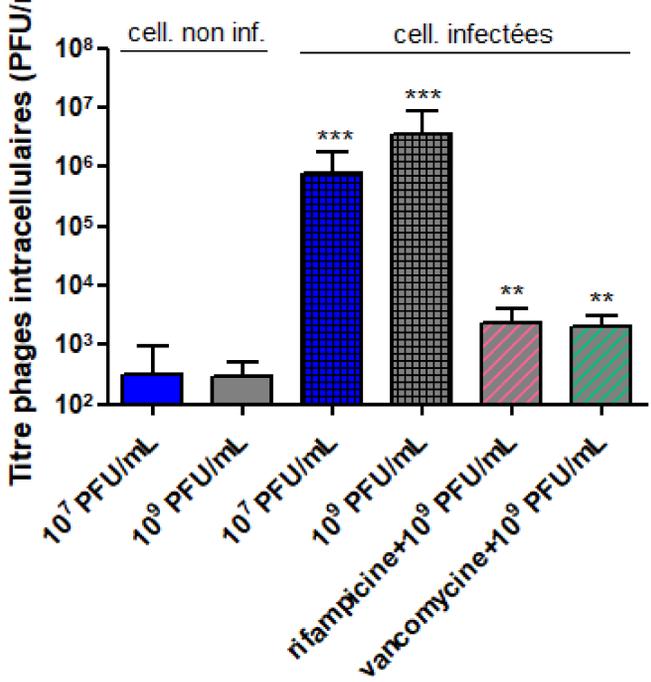
Activité antibiofilm des phages **concentration dépendante**, comparable à celle de la rifampicine

Association des phages aux antibiotiques → **effets synergiques** pour les concentrations les plus faibles permettant pas d'obtenir un effet bactéricide significatif en monothérapie

#### 2. Activité contre S. aureus après internalisation dans les ostéoblastes



#### 3. Internalisation des bactériophages dans les cellules infectées



Observation par microscopie électronique de bactériophages au sein d'une vacuole d'une cellule infectée par *S. aureus*

- **Pas d'effet intracellulaire des phages** + contrôle partiel de l'environnement extracellulaire (réinternalisation de bactéries après leur libération dans le milieu extracellulaire au cours de la lyse de cellules infectées *versus* lysostaphine)
- **Intérêt de l'association bactériophages + vancomycine pour augmenter le contrôle de l'environnement extracellulaire**

- Internalisation des bactériophages dans les ostéoblastes probablement en même temps que *S. aureus* (mécanisme type "cheval de Troie")

### Conclusion

Les bactériophages testés étaient **très actifs contre le biofilm** formé par *S. aureus* et pourraient représenter un **traitement adjuvant prometteur** pour traiter les IOA, notamment lorsque la **vancomycine** est utilisée. Ils n'étaient cependant **pas actifs sur les bactéries intracellulaires** malgré leur capacité de pénétration dans les cellules infectées.