

INTRODUCTION

L'utilisation d'anticorps monoclonaux (AcM) ciblant des facteurs de virulence spécifiques de *S. aureus* pourrait représenter une stratégie préventive innovante des infections de prothèse articulaire (IPA). Nous évaluons ici l'utilisation préventive de MEDI6389 (mélange d'AcM anti-*S. aureus* ciblant l'alpha-toxine (AT), la PVL, lukED, la gamma-hémolysine (HlgABC) et le clumping factor A (ClfA)) en comparaison à des immunoglobulines polyvalentes (IgIV) dans un modèle lapin d'IPA à SARM USA300.

MODELE LAPIN D'INFECTION DE PROTHESE ARTICULAIRE

Protocole approuvé par le comité d'éthique vétérinaire de l'Université de Californie (UCSF Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)

Lapins blanc de Nouvelle-Zélande (8-12 sem, 2-2,8kg, Western Oregon Rabbit Co)

12h avant la chirurgie : randomisation des animaux

- 30 mg/kg d'IgIV en 1 injection IV (groupe contrôle, n=13)
- 90 mg/kg de MEDI6389 (soit 30 mg/kg de chaque AcM) en 1 injection IV (groupe contrôle, n=13)

Chirurgie : sous AG, mise en place d'une vis cimentée avec rondelle de polyéthylène dans le condyle fémoral externe, en intra-capsulaire (Fig. 1)

Infection : injection intra-articulaire de 300 µL d'une solution bactérienne standardisée contenant 5x10⁶ UFC d'une souche clinique de SARM USA300

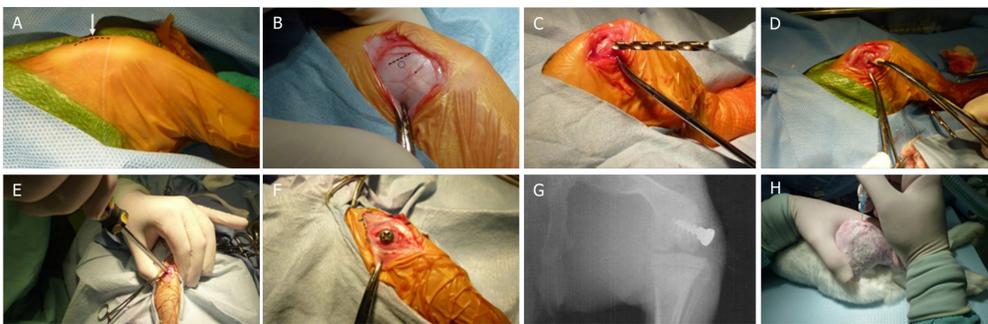


Fig. 1 – Modèle lapin d'infection de prothèse articulaire

Evaluations : euthanasie à J8, dissection de l'articulation du genou et évaluation de la quantité de pus intra-articulaire, des comptes bactériens (pus, capsule, et bactéries adhérentes au matériel après sonication), histologie et microscopie électronique à transmission pour analyse des PNN

1. REDUCTION SIGNIFICATIVE DE LA QUANTITE DE PUS INTRA-ARTICULAIRE ET DE LA QUANTITE DE BACTERIES INTRA-SYNOVIALES ET ADHEREES AU MATERIEL

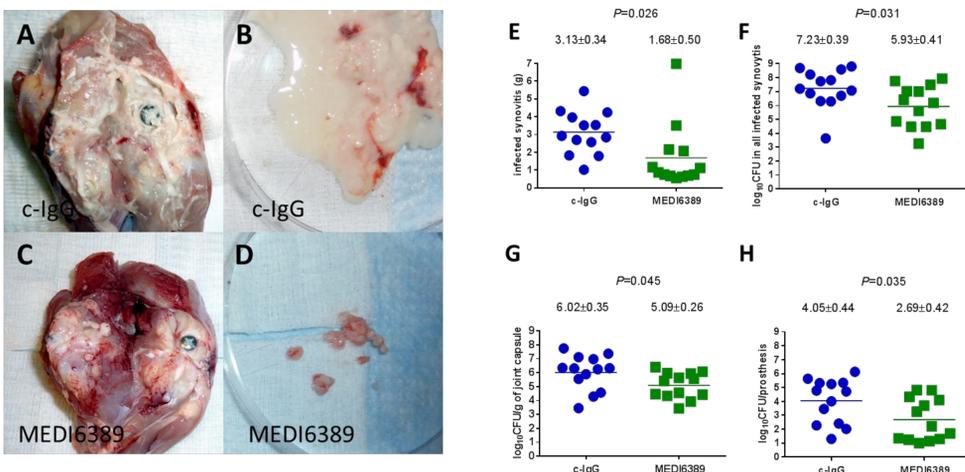


Fig. 2 – Aspect macroscopique (A-D), quantité de pus (E) et comptes bactériens synoviaux (F), capsulaires (G) et adhérents à la vis (H) des lapins traités par MEDI6389 et du groupe contrôle traités par IgIV

2. REDUCTION SIGNIFICATIVE DE L'INFLAMMATION TISSULAIRE ET DE L'ALTERATION DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPILES

Réduction significative de la proportion de PNN altérés (altération de la membrane plasmique, nucléole condensé) chez les animaux ayant été traités par MEDI6389 (74,5±1,5%) en comparaison aux contrôles (91,7±2,0%)

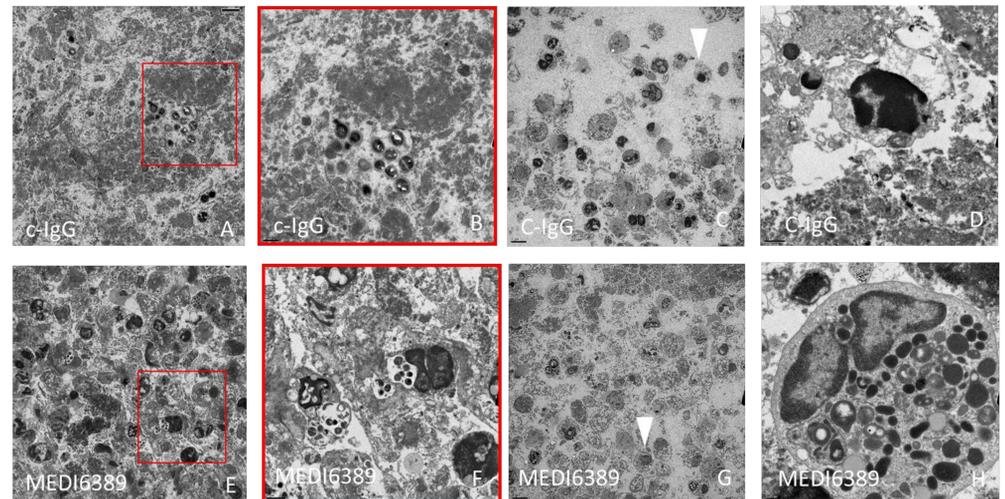


Fig. 3 – Aspect des polynucléaires neutrophiles intra-synoviaux en microscopie électronique à transmission chez les animaux témoins (A-D) et traités par MEDI6389 (E-H)

EVALUATIONS IN VITRO

Exposition *in vitro* de PNN humains à différentes doses (doses létales (LD) 30, 50 et 80%) des toxines purifiées LukSF, LukED, HlgAB et HlgCB sans ou avec les anticorps monoclonaux correspondant, montrant :

- la reproduction de l'aspect altéré des PNN observée *in vivo*
- un effet cytotoxique des toxines mesuré par la libération des LDH
- un effet protecteur des anticorps monoclonaux spécifiques

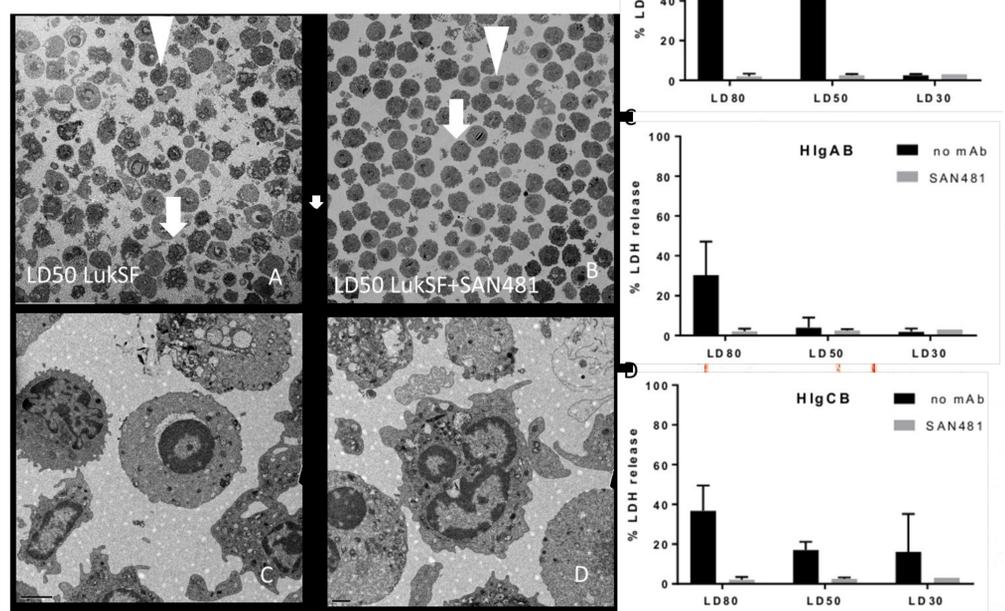


Fig. 3 – Effet cytopathogène et cytotoxique *in vitro* des toxines LukSF, LukED, HlgAB et HlgCB et effet préventif de l'Ac monoclonal spécifique contenu dans MEDI6389

CONCLUSIONS

Le ciblage spécifique de l'alpha-toxine, de la leucocidine de Panton-Valentine, de LukED, de Hlg ABC et du clumping factor A par administration préventive de MEDI6389 permet une réduction de l'inflammation locale et de la charge bactérienne dans ce modèle lapin d'IPA à SARM USA300.

Une telle immunothérapie spécifique pourrait représenter une stratégie préventive intéressante des IPA, notamment chez les patients les plus à risque.

CONTACT

Dr. Florent Valour
Service des maladies infectieuses et tropicales
103 Grande Rue de la Croix-Rousse 69004 Lyon
INSERM U1111 – CIRI
Université Claude Bernard Lyon 1
Tel: 04.72.07.11.07
Mail : florent.valour@chu-lyon.fr

FINANCEMENTS

Cette étude a été réalisée grâce à un grant d'AstraZeneca / MedImmune LCC, USA.
Florent Valour a reçu les aides financières suivantes d'aide à la mobilité :
- Bourse du CMIT
- Bourse des HCL
- Fondation franco-américaine, Fulbright
- Fondation Monahan