

# PC-17

## L'alcalinisation phagolysosomale dans le traitement des infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus aureus*.

L. Abad<sup>1,2,3</sup>, P. Chauvelot<sup>6</sup>, J. Josse<sup>1,2</sup>, J. Tasse<sup>1</sup>, S. Lustig<sup>2,4,5</sup>, T. Ferry<sup>1,2,4,6</sup>, A. Diot<sup>1</sup>, F. Laurent<sup>1,2,3,4</sup>, F. Valour<sup>1,2,4,6</sup>

<sup>1</sup>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  
<sup>2</sup>Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France  
<sup>3</sup>Laboratoire de Bactériologie, Institut des Agents Infectieux, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France  
<sup>4</sup>Centres de Référence pour la prise en charge des Infections ostéoarticulaires complexes (CRIOAc Lyon), Hospices Civils de Lyon, Lyon, France  
<sup>5</sup>Service de chirurgie orthopédique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France  
<sup>6</sup>Service de maladies infectieuses et tropicales, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Email: [lelia.abad@chu-lyon.fr](mailto:lelia.abad@chu-lyon.fr) Tel. +33 4 72 07 18 39

### Introduction

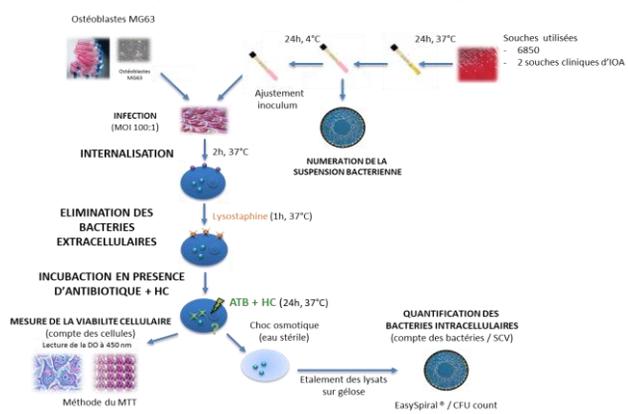
*Staphylococcus aureus* (SA) est un agent étiologique particulièrement difficile à éradiquer au cours des infections ostéo-articulaires (IOA). La capacité de SA à envahir les ostéoblastes et à y persister au sein du phagolysosome explique en partie les échecs thérapeutiques et la chronicisation. De plus le pH phagolysosomal de l'ostéoblaste humain est bas (environ 5), pH auquel l'action de certains anti-staphylococciques est diminuée. Dans ce contexte, nous avons évalué l'effet de l'hydroxychloroquine (HC), alcalinisant lysosomal, en association avec divers anti-staphylococciques sur l'éradication des SA intracellulaires dans un modèle d'infection d'ostéoblaste *in vitro*.

### Méthodes

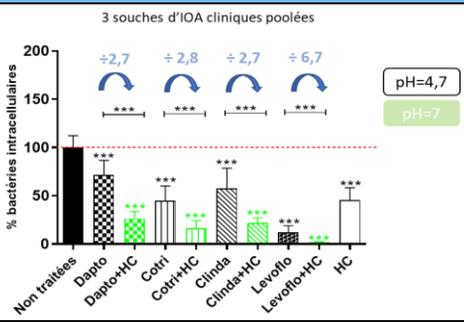
#### Mise au point du modèle

- Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) à pH=5 et pH=7 de seize anti-staphylococciques ont été évaluées sur trois souches de SA (6850 et deux souches cliniques d'IOA).
  - Choix d'utiliser la daptomycine (20mg/L), le cotrimoxazole (40/8mg/L), la clindamycine (7mg/L) et de la lévofloxacine (10mg/L), plus actifs à pH 7 qu'à pH 5.
- Après ajout d'HC, pH intralysosomal a été déterminé par spectrofluorométrie.
  - Hydroxychloroquine à 20µg/mL pendant 24h
    - Sans HC pH= 4,7 (4,5-5,2)
    - Après ajout HC pH= 7,03 (6,8-7,3)
- La cytotoxicité des associations ATB + HC a été déterminée par la méthodes des MTT

#### Modèle d'infection d'ostéoblastes MG63



### Résultats



- Utilisées seules, la daptomycine, le cotrimoxazole, la clindamycine et la lévofloxacine ont réduit respectivement l'inoculum intracellulaire de -28,5% ; -55,3% ; -45,3% ; -87,1% ( $p < 0,0001$ ) avec un pH de 4,7 (4,5-5,2).
- En cas d'ajout d'HC, le pH intralysosomal était de 7,03 (6,8-7,3) et la réduction de l'inoculum intracellulaire a été multipliée respectivement par 2,7; 2,8; 2,7; 6,7 pour la daptomycine, le cotrimoxazole, la clindamycine et la lévofloxacine ( $p < 0,0001$ ).

### Conclusions

- L'ajout d'HC en adjuvant des traitements utilisés dans les IOA améliore significativement le taux d'éradication du réservoir intracellulaire de *S. aureus* par l'augmentation du pH intralysosomal.
- Cette thérapie adjuvante est en cours d'évaluation sur un modèle *in vivo* d'infection chronique d'IOA