



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 Juillet 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur MAALI Yousef**

Titre de la thèse : « Physiopathologie des infections ostéo-articulaires liées aux *Staphylococcus non aureus* »



Les infections ostéo-articulaires (IOA) regroupent plusieurs entités cliniques hétérogènes ayant en commun l'invasion et la destruction progressive des tissus osseux et cartilagineux par un ou plusieurs micro-organismes. Le genre *Staphylococcus*, impliqué dans plus de 65% des IOA, représente la première étiologie dans ces infections particulièrement sévères et difficiles à traiter. Les *Staphylococcus non-aureus* (SNA) incluant des espèces tels que *Staphylococcus epidermidis* sont responsables de près de 40% de certaines formes cliniques notamment les IOA sur matériels. Contrairement à *Staphylococcus aureus*, pour lequel les mécanismes physiopathologiques incluent : (i) la capacité d'internalisation dans les cellules de l'hôte et (ii) la formation de biofilm, peu de données sont disponibles concernant ceux impliqués dans les IOA dues aux SNA. Dans ce contexte, mon travail de doctorat s'est attaché à caractériser les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse des IOA causées par différentes espèces de SNA.

A l'aide d'une approche *in silico* puis *in vitro* conduite dans un modèle d'invasion d'ostéoblastes humains, nos travaux ont mis en évidence une capacité d'internalisation et de persistance dans les cellules osseuses pour seulement deux espèces de SNA sur les 17 testées. En effet, nous avons pu démontrer que seules les espèces *Staphylococcus pseudintermedius* et *Staphylococcus delphini* présentaient la faculté d'envahir le compartiment cytoplasmique des cellules hôtes. De façon similaire à *S. aureus*, le processus d'invasion cellulaire pour ces espèces fait intervenir une liaison tripartite entre les adhésines bactériennes liant la fibronectine (FnBPs), la fibronectine de la matrice extracellulaire et l'intégrine cellulaire $\alpha 5\beta 1$. Un autre point essentiel de ce travail est la mise en évidence du phénotype hautement cytotoxique de l'espèce *S. pseudintermedius* après internalisation dans les cellules hôtes. Nous démontrons ici que cette cytotoxicité est, au moins en partie, médiée par une action combinée de (i) la leucocidine Luk-I (toxine homologue de la leucocidine Pantone-Valentine de *S. aureus*) qui cible spécifiquement les cellules immunitaires exprimant le récepteur CXCR2 (récepteur 2 à l'interleukine 8) et (ii) les phénol-soluble modulins (PSMs) qui perturbent les membranes des cellules immunes et non immunes.

Sachant que les SNA sont les agents infectieux les plus incriminés dans les IOA sur matériel, une technique d'étude du biofilm sur biomatériaux orthopédiques (acier inoxydable, titane et polyéthylène) a été mise au point pour étudier le biofilm mature formé par les six espèces SNA les plus prévalentes dans les IOA (*S. epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus capitis*). A l'exception de *S. epidermidis* qui forme plus de biofilm sur le polyéthylène, constituant placé à l'interface des pièces métalliques et/ou des os dans les prothèses orthopédiques, aucune différence significative n'a été observée entre les trois biomatériaux orthopédiques pour l'ensemble des espèces de SNA testées. Néanmoins, nos observations indiquent une forte hétérogénéité au sein des SNA en matière de capacité à former un biofilm mature.

Les espèces telles que *S. capitis* et *S. lugdunensis* se distinguent significativement de *S. haemolyticus* et *S. warneri* par leurs aptitudes à former plus de biofilm.

La grande diversité des phénotypes observés vis-à-vis des mécanismes physiopathologiques impliqués lors des IOA par les différentes espèces de SNA testées démontre qu'il ne faut pas considérer les SNA comme une entité clinique unique. L'amélioration des connaissances apportées au cours de ce travail devraient contribuer à l'optimisation de la prise en charge chirurgicale, médicale, et thérapeutique des patients.