

Effet inducteur des antibiotiques sur la production de leucocidine de Panton Valentine par *S. aureus*

Oana Dumitrescu

10 juin 2009

10es Journées Nationales d'Infectiologie



Hôpitaux de Lyon



La leucocidine de Panton-Valentine (PVL) facteur de virulence de *S. aureus*

- Infections cutanées primitives
Ward and Turner, *Infect Immun* 1980
Lina *et al*, *Clin Infect Dis* 1999
- Pneumonie nécrosante
Gillet *et al*, *Lancet* 2002
- Infections ostéoarticulaires sévères
Bocchini *et al*, *Pediatrics* 2006
Dohin *et al*, *Pediatr Infect Dis J* 2007

Le traitement anti-staphylococcique usuel est inefficace

- Mauvaise diffusion des antibiotiques au niveau du foyer infectieux (nécrose tissulaire induite par la PVL)
- Emergence de souches SARM PVL+ communautaires
Vandenesch *et al*, *Emerg Infect Dis* 2003
Tristan *et al*, *Emerg Infect Dis* 2007

Les antibiotiques dans les infections toxiques

Deux antibiotiques améliorent l'évolution dans le choc toxique streptococcique et staphylococcique

– Clindamycine

Schlievert and Kelly, *J Infect Dis* 1984

Coyle *et al*, *Antimicrob Agents Chemother* 2003

– Linézolide

Gemmell and Ford, *J Antimicrob Chemother* 2002

Deux niveau d'action

– Traduction ARNm toxinique

– Transcription de gènes codant les toxines (*tst*, *hla*)

Herbert *et al*, *Infect Immun* 2001

Ohlsen *et al*, *Antimicrob Agents Chemother* 1998

L'effet anti-toxinique se manifeste même pour les concentrations subinhibitrices

Dickgiesser and Wallach, *Infection* 1987

Bernardo *et al*, *Antimicrob Agents Chemother* 2004

Étude des effets des antibiotiques sur la production de PVL par *S.aureus*

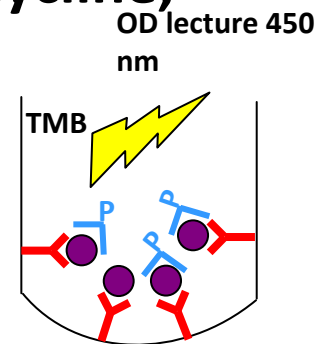
Souches bactériennes

- Souche de référence LUG855 (RN6390 Φ SLT)
- Confirmation des résultats avec 5 souches de SARM-C (2 ST80, 1 ST59, 1 USA300 and 1 USA400)

Méthodes

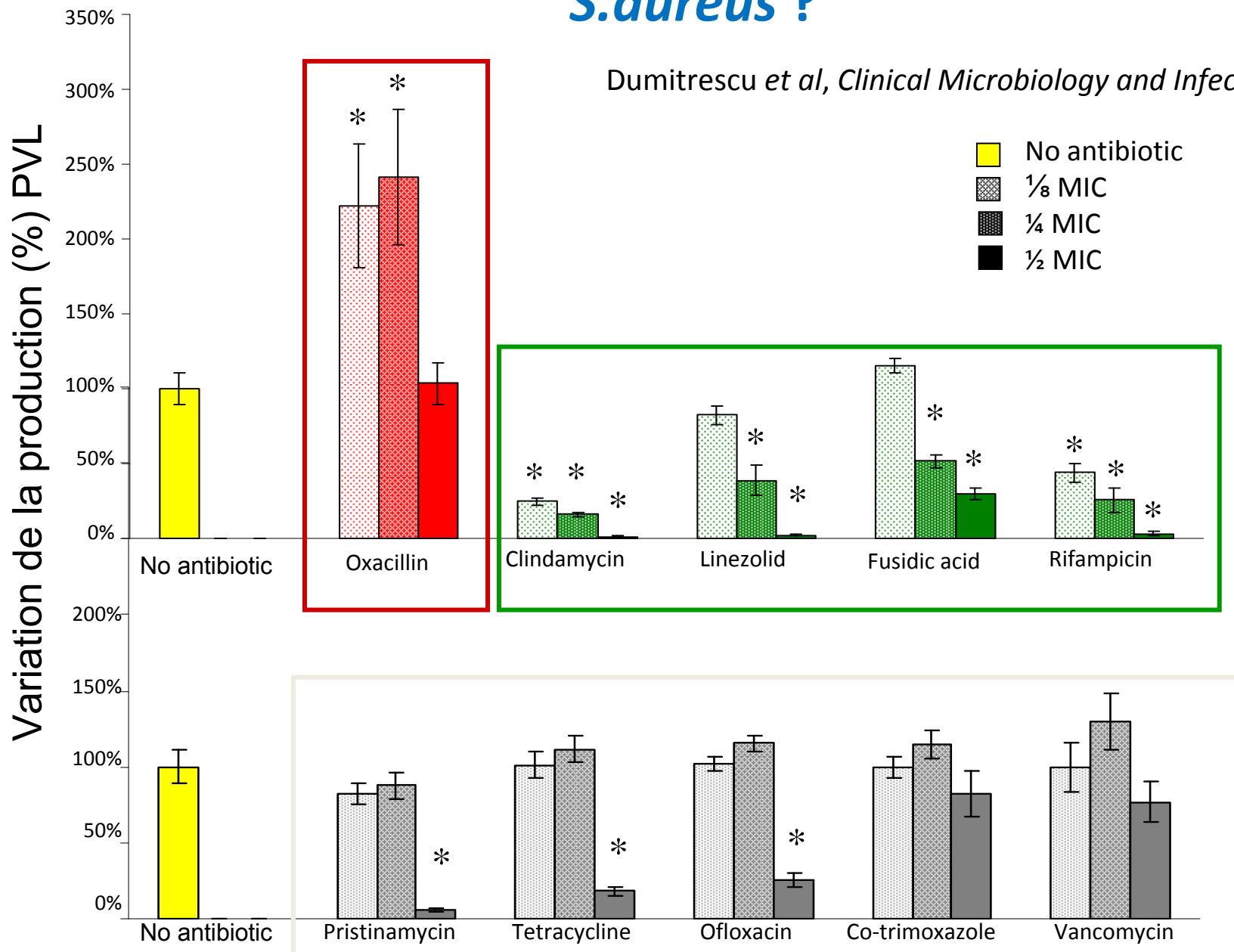
- Culture microplaque
- Antibiotiques testés : **oxacilline**, **clindamycine**, **linézolide**, **rifampicine**, **acide fusidique**, vancomycine, tétracycline, co-trimoxazole, pristinamycine, ofloxacine

Dosage ELISA PVL surnageant de culture

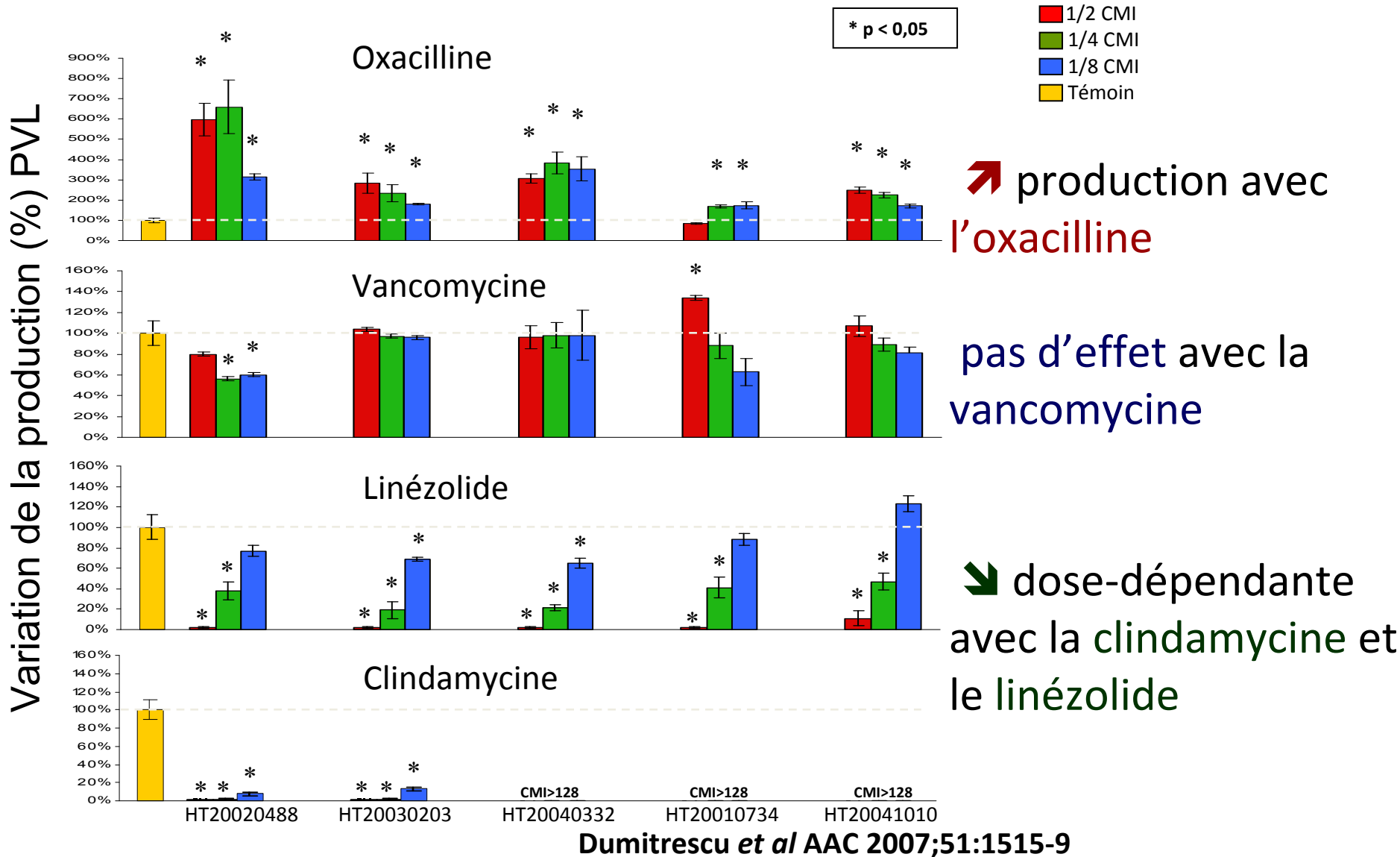


Effets des antibiotiques sur la production de PVL par *S.aureus* ?

Dumitrescu *et al*, *Clinical Microbiology and Infection* 2008



Effets des antibiotiques sur la production de PVL par les souches cliniques SARM PVL+?



Les antibiotiques modulent l'expression de la PVL par *S. aureus*

Antibiotique inducteur

- Oxacilline

Antibiotiques indifférents

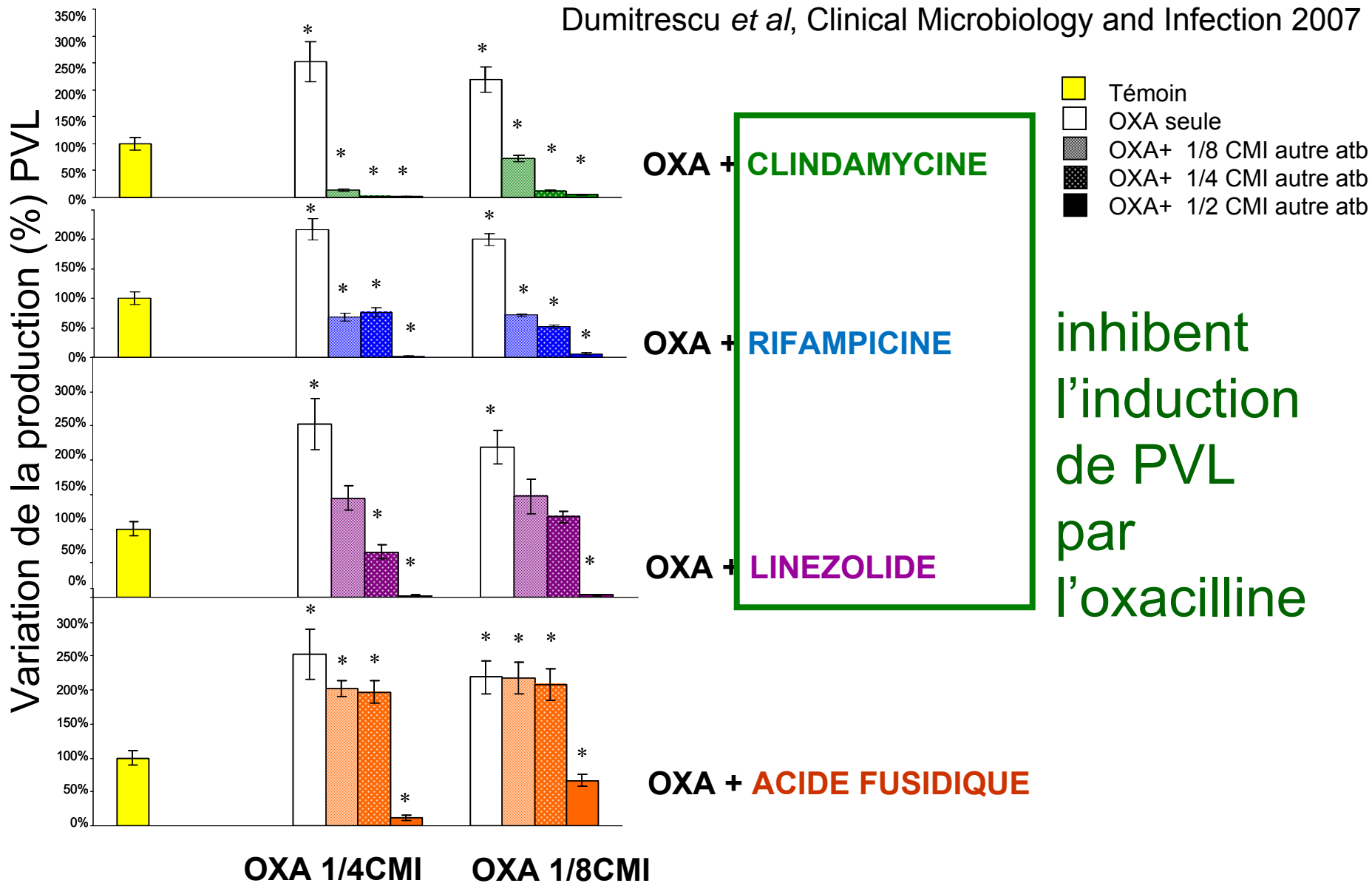
- Vancomycine
- Pristinamycine
- Tétracycline
- Ofloxacine
- Co-trimoxazole

Antibiotiques inhibiteurs

- Clindamycine
- Rifampicine
- Linézolide
- Acide fusidique

Associations et production de PVL

Dumitrescu *et al*, Clinical Microbiology and Infection 2007



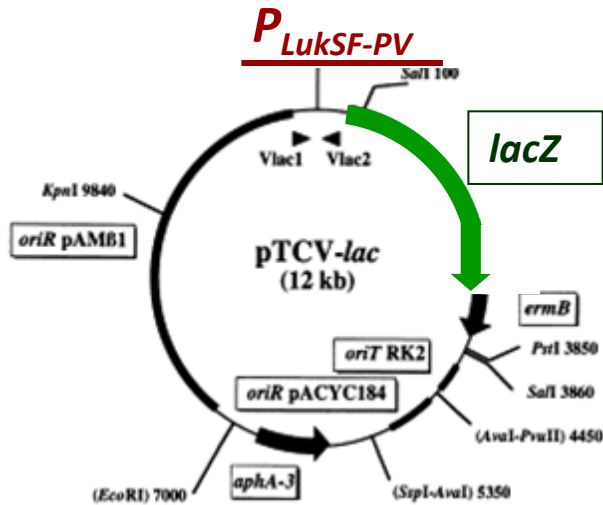
En résumé :

- Les antibiotiques inhibiteurs (**clindamycine**, **rifampicine**, **linézolide** mais pas l'acide fusidique) bloquent l'effet inducteur de l'oxacilline
- L'effet inhibiteur est dose-dépendant et l'amplitude de l'inhibition est propre à chaque antibiotique

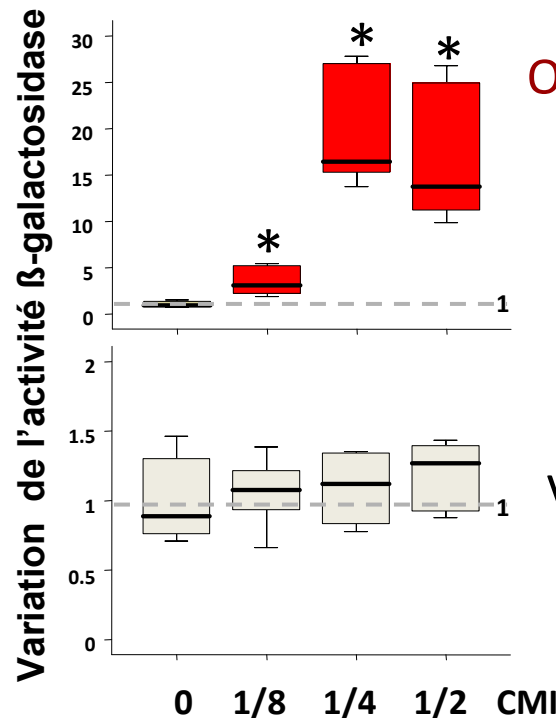
Clindamycine > **Rifampicine** > **Linézolide**

Quel est le mécanisme de l'induction de la PVL par l'oxacilline?

Dumitrescu *et al*, *Antimicrob Agents Chemother* 2007



- Expression $P_{LukSF-PV}::lacZ$ (activité β -galactosidase)



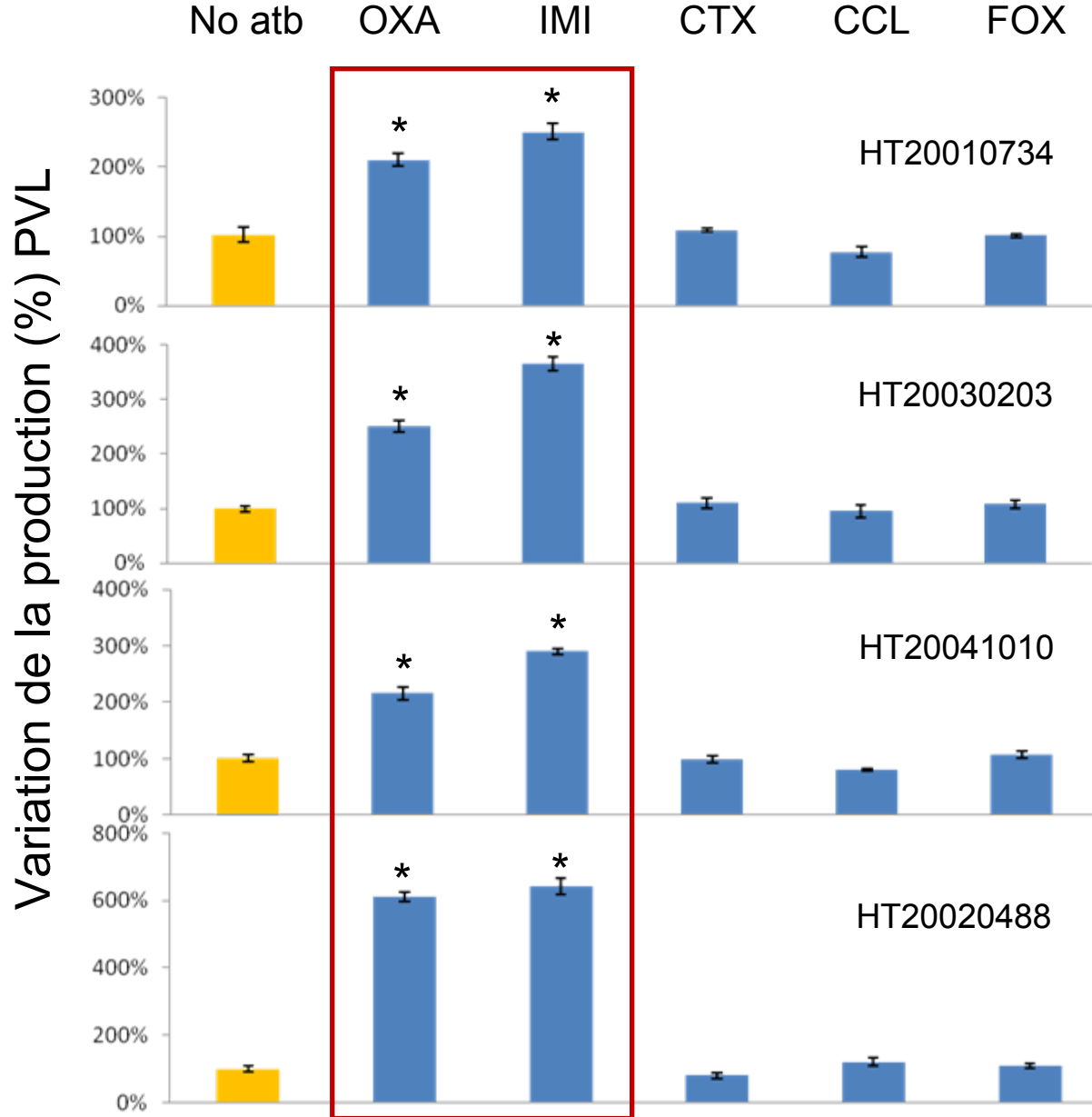
Oxacilline \nearrow transcription

Vancomycine pas d'effet

* $p < 0.05$

Oxacilline induit l'expression de la PVL au niveau transcriptionnel

β -lactamines et induction de PVL



OXA oxacilline

IMI imipénème

CTX céfotaxime

CCL céfacleure

FOX céfoxitine

Deux β -lactamines
induisent la PVL

-oxacilline

-imipénème

Hypothèse de travail

Survie bactérienne

Modulation
expression facteurs
de virulence (PVL)

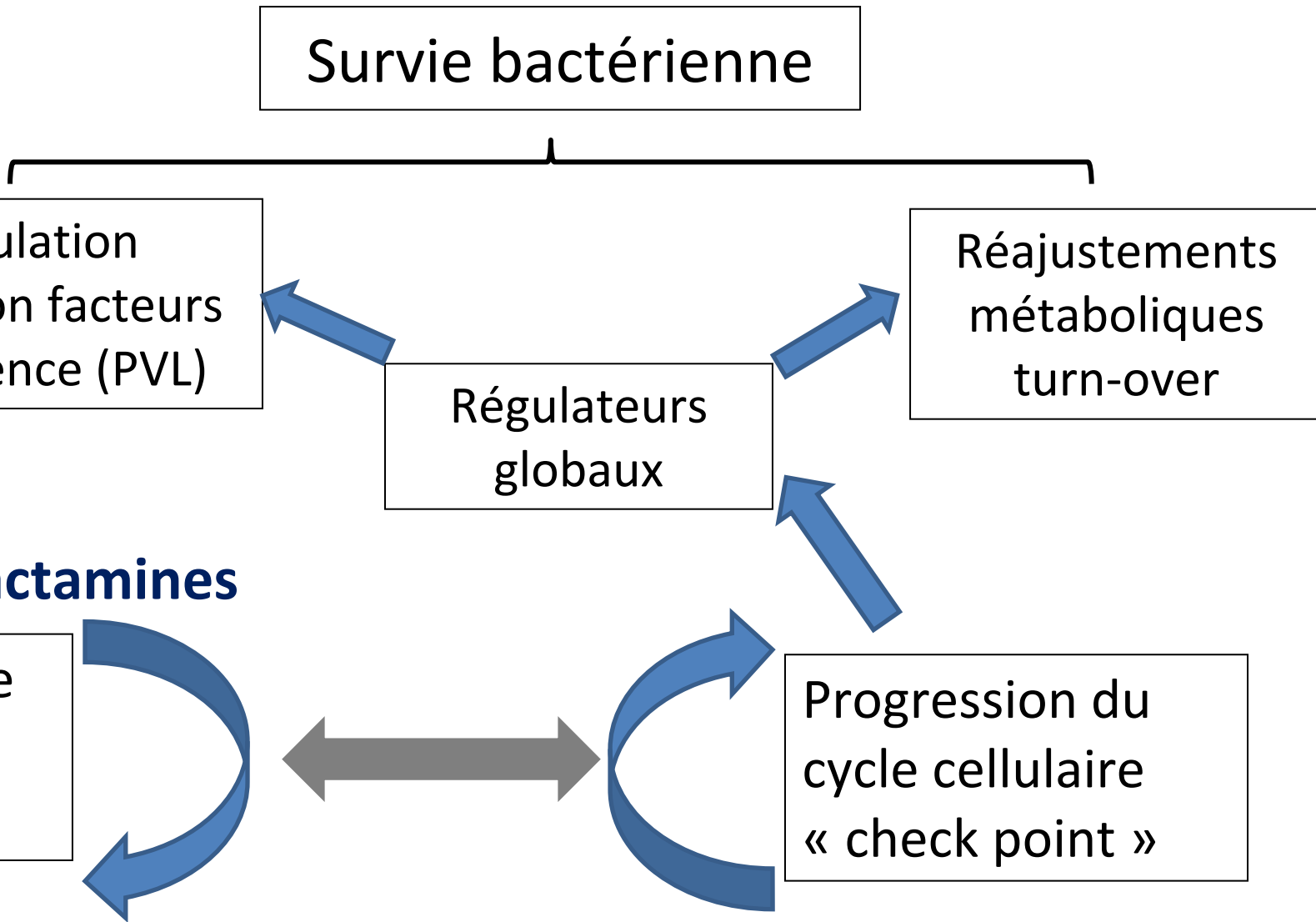
Réajustements
métaboliques
turn-over

Régulateurs
globaux

β -lactamines

Synthèse
septum
division

Progression du
cycle cellulaire
« check point »



Conclusions

- Les β -lactamines induisent l'expression de la PVL
 - Toutes les β -lactamines n'induisent pas la production de PVL!!!
 - Effet supprimé par la clindamycine, rifampicine ou linézolide
- L'effet inducteur repose sur l'augmentation de la transcription des gènes *pvl*
- Mettent en jeu des régulateurs globaux (virulence, métabolisme, turn-over cellulaire)
- Stratégie adaptative pour la survie bactérienne en présence d'antibiotiques