

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **02 octobre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Quentin COLLET**

Titre de la thèse : Persistance intracellulaire de *Staphylococcus aureus* dans les infections ostéo-articulaires : adaptation bactérienne et variabilité inter-hôte.

Résumé



Les infections ostéo-articulaires (IOA), en particulier celles causées par *Staphylococcus aureus*, représentent un défi majeur en médecine en raison de leur hétérogénéité clinique, de leur complexité thérapeutique et de leur tendance à la rechute et à la chronicité. Deux mécanismes majeurs sont impliqués dans la persistance de la bactérie : la formation de biofilm et la survie intracellulaire au sein des ostéoblastes, cellules responsables de la formation osseuse. Cette thèse s'est articulée autour de deux axes complémentaires visant à mieux comprendre la persistance intracellulaire de *S. aureus* notamment les mécanismes bactériens et cellulaires de cette persistance et de ce fait à l'origine des rechutes infectieuses. 1. Évolution intra-hôte de *S. aureus* au cours des IOA Une cohorte de 25 patients atteints d'IOA ayant présenté une rechute a été constituée. Pour chacun, deux souches de *S. aureus* ont été étudiées : une souche initiale (infection primaire) et une souche de rechute (récidive/rechute de l'infection). Ces couples de souches ont été comparées pour évaluer l'impact de l'évolution intra-hôte sur la production de biofilm et la survie intracellulaire. Concernant la production de biofilm, 12 souches de rechute sur 25 ont produit davantage de biomasse que leur souche initiale, et 14 ont présenté une augmentation de la matrice produite par bactérie. Des différences significatives d'internalisation et de survie intracellulaire ont été observées dans 7 paires. Notamment 4 souches de rechute avec une survie intracellulaire accrue associé à une cytotoxicité moindre pour la cellule hôte. La mise en lien des données phénotypiques et de l'analyse génomique a révélé que les souches de rechute présentant une survie intracellulaire accrue étaient souvent mutées dans des voies métaboliques associée à la virulence (*agrA*, *agrC*) ou à la production d'ATP (glycolyse, cycle de Krebs, métabolisme des acides nucléiques et des acides aminés). Ces résultats suggèrent une adaptation bactérienne intra-hôte favorisant la persistance de l'infection. 2. Variabilité de la réponse des ostéoblastes humains à l'infection Pour mieux comprendre le rôle de l'hôte dans la dynamique de l'infection, des ostéoblastes primaires humains issus de 10 donneurs ont été infectés par *S. aureus*. Leurs capacités à internaliser et faire survivre en leur sein les souches ont

été étudiées. De plus, leurs réponses inflammatoires ont été comparées à celles de la lignée cellulaire MG-63. Les résultats ont montré une grande variabilité inter-donneurs en termes d'internalisation et de survie intracellulaire de *S. aureus*. Les ostéoblastes primaires ont montré une réponse inflammatoire plus marquée, avec une production accrue d'IL-6 et de RANTES. Un facteur nouveau, WNT5A, connu pour son rôle pro-ostéoclastogénique, a été identifié comme étant induit par l'infection, notamment avec la souche mutante Δagr , suggérant une possible implication dans la déstabilisation de l'équilibre osseux. Conclusion Cette thèse apporte un éclairage original sur la persistance de *S. aureus* dans les IOA, en combinant l'étude de l'évolution bactérienne intra-hôte et celle des réponses cellulaires humaines. Elle souligne l'importance de prendre en compte à la fois la diversité génétique bactérienne et la variabilité des cellules hôtes dans la compréhension des rechutes infectieuses.

Mots-clés : *S. aureus*, ostéoblaste, Infection ostéo articulaire,