



HAL
open science

Témocilline : concentration critique à 16mg/L d'après un modèle de pyélonéphrite à souches cliniques

K Alexandre, A Soares, F Caron, M Etienne

► **To cite this version:**

K Alexandre, A Soares, F Caron, M Etienne. Témocilline : concentration critique à 16mg/L d'après un modèle de pyélonéphrite à souches cliniques. Journée Normande de Recherche Biomédicale, Nov 2017, Caen, France. hal-02266187

HAL Id: hal-02266187

<https://normandie-univ.hal.science/hal-02266187>

Submitted on 13 Aug 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Contexte / Objectifs

Contexte : La témocilline, β -lactamine dérivée de la ticarcilline, connaît un regain d'intérêt notamment pour les infections urinaires à entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (BLSE). Cependant son schéma optimal et les concentrations critiques (concentrations qui définissent les souches sensibles et résistantes) restent incertains. Ainsi, au niveau international 2 schémas thérapeutiques (2 g toutes les 12 h et 2 g toutes les 8 h) et 3 concentrations critiques (8, 16 et 32 mg/L) sont débattus.

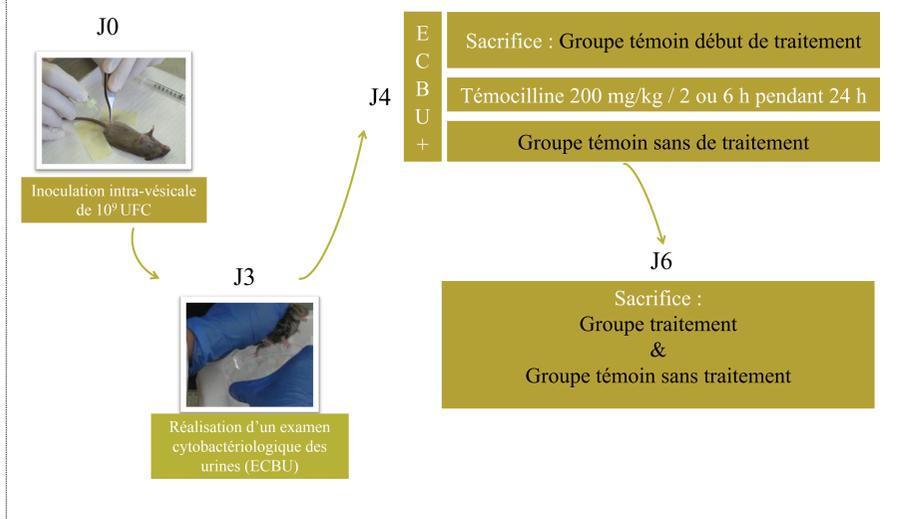
Objectifs : Déterminer la concentration critique de la témocilline dans un modèle murin de pyélonéphrite (PN) et étudier l'activité *in vivo* d'un schéma posologique de 2 g toutes les 8 h notamment vis-à-vis des souches pour lesquelles la CMI de la témocilline est de 32 mg/L.

Méthodes

Sélection des souches

- Uropathogène
- BLSE
- Sans altération du fitness
- CMI témocilline croissante
- Groupe phylogénétique B2
- Comparaison entre les souches
- Taux de croissance maximal $\geq 1,4 \text{ h}^{-1}$
- 8 16 32 64 mg/L

Modèle murin de pyélonéphrite



Critères de jugement

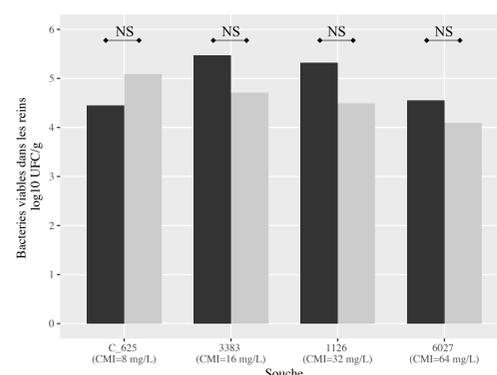
- Diminution du nombre de bactéries viables dans les reins des souris du groupe traitement comparé au groupe témoin début de traitement
- Taux de stérilisation des reins des souris du groupe traitement
- Selon la CMI de la témocilline et le schéma thérapeutique simulé :
 - 2 g toutes les 12 h pour toutes les souches
 - 2 g toutes les 8 h vis-à-vis de la souche pour laquelle la CMI de la témocilline est de 32 mg/L
- Validation du modèle :
 - Comparaison des groupes témoins début de traitement et sans traitement
 - Contrôle positif : traitement par imipénème (molécule à l'efficacité démontrée) d'un groupe de souris infectées

Résultats

Caractéristiques phénotypiques et génotypiques des souches utilisées dans le modèle

Souche	CMI témocilline (mg/L)	CMI imipénème (mg/L)	Groupe phylogénétique	Typage BLSE	Taux de croissance maximal (h ⁻¹)
C_625	8	0.125	B2	CTX-M-15	1.99 (0.06)
3383	16	0.125	B2	CTX-M-15	1.58 (0.13)
1126	32	0.125	B2	CTX-M-15	1.87 (0.13)
6027	64	0.125	B2	CTX-M-15	1.89 (0.11)

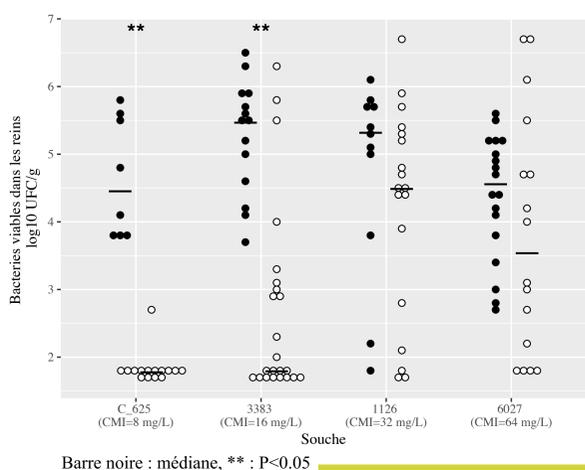
Souches cliniques virulentes et comparables



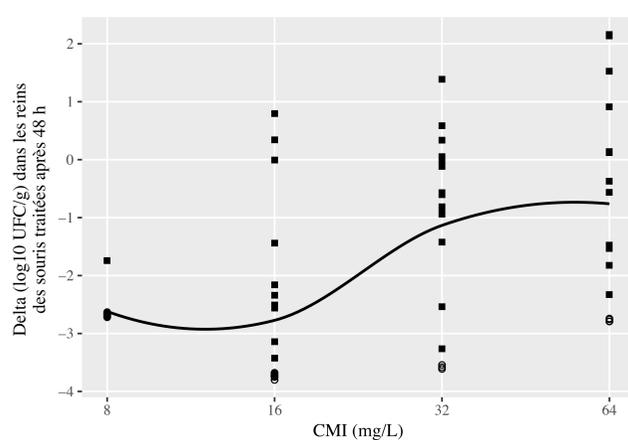
Barre noire : groupe témoin avant traitement
Barre grise : groupe témoin sans traitement
NS : non significatif

Infection stable entre le début et la fin du traitement

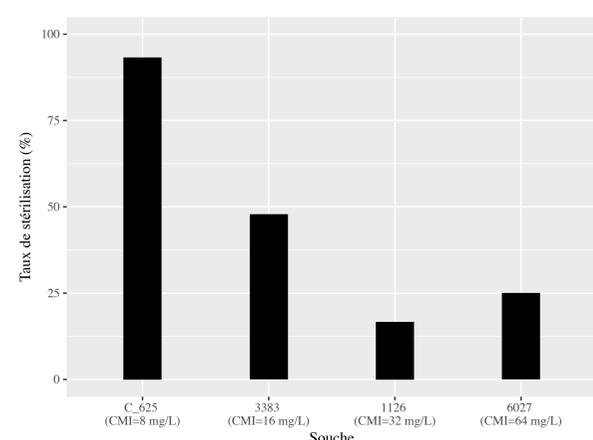
Bactéries viables dans les reins avant traitement (cercles noirs) et après traitement par témocilline (cercle blanc)



Modélisation du delta de bactéries viables dans les reins après traitement par témocilline en fonction des CMI

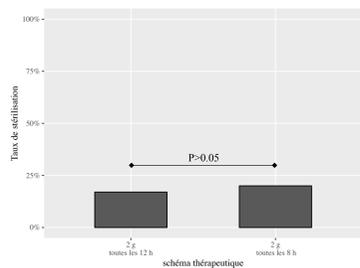
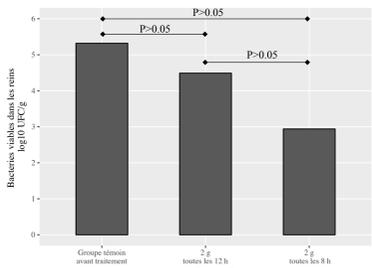


Taux de stérilisation des reins après traitement par témocilline



Efficacité *in vivo* de la témocilline selon un schéma thérapeutique reproduisant 2 g toutes les 12 h vis-à-vis des souches ayant une CMI jusqu'à 16 mg/L

Bactéries viables et taux de stérilisation avant et après un traitement par témocilline simulant 2 g toutes les 12 h ou 8 h vis-à-vis des souris infectées par la souche 1126 (CMI = 32 mg/L)



Absence d'activité *in vivo* significative d'un schéma thérapeutique simulant 2 g toutes les 8 h sur la souche pour laquelle la CMI de la témocilline est de 32 mg/L

Validation du modèle :

Nombre de bactéries viables et taux de stérilisation des reins comparables chez les souris infectées par la souche C_625 et traitées par imipénème ou témocilline :

1.94 log UFC/g vs. 1.78 log UFC/g (P>0.10) et
94% vs. 94% (P>0.10)

Conclusion

Ce modèle suggère une concentration critique de 16 mg/L pour le traitement des pyélonéphrites traitées par témocilline à une posologie équivalente à 2 g toutes les 12 h IV, une posologie équivalente à 2 g toutes les 8 h IV ne permettant pas de retenir une concentration critique de 32 mg/L.