

## Activité de l'acide dimercaptosuccinique associé à un carbapénème dans un modèle de péritonite murine à *Escherichia coli* produisant une métallo- $\beta$ -lactamase : preuve de concept

G. Cheminet, V. de Lastours, L. Poirel, F. Chau, K. Peoc'h, L. Massias, B. Fantin, P. Nordmann

## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2019

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : aucun
- Intérêts indirects : aucun

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant : Cheminet Geoffrey**

**Titre : Chélateur du zinc/carbapénèmes vs métallo-bêta-lactamase : preuve de concept**

L'orateur ne souhaite pas répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI  NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI  NON

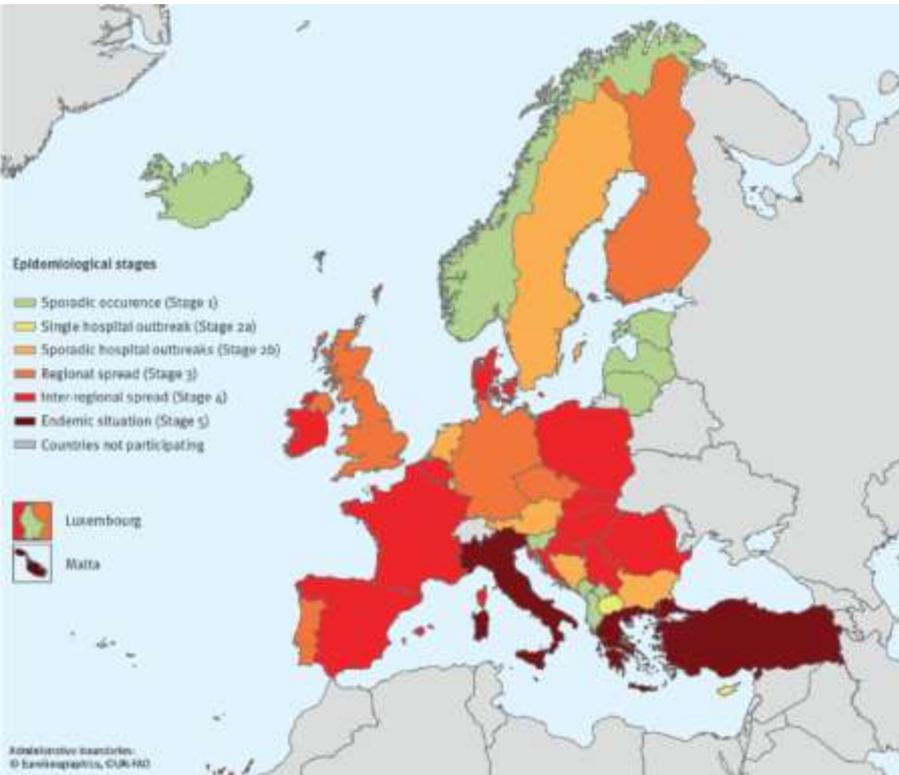
Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI  NON

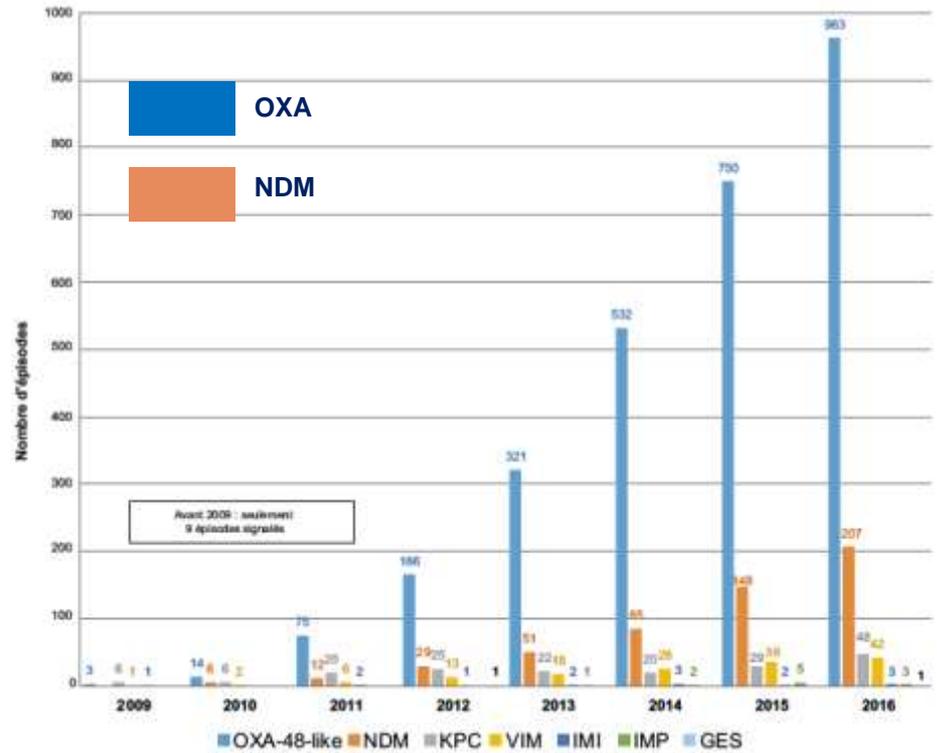
Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI  NON

# Entérobactéries productrices de carbapénèmes (EPC) : le problème



Données ECDC – Juillet 2018



Données Santé Publique France – 2017



# Traitement des métallo- $\beta$ -lactamases (MBL) : un défi difficile

Classe d'Amber	Pénicillines	C1G / C2G *	C3G / C4G	Aztreonam	Carbapénèmes	Nouvelles associations BL + inhibiteur #
A (KPC)	Non actif	Non actif	Non actif	Non actif	Non actif	Actif
B (NDM, VIM, IMP)	Non actif	Non actif	Non actif	Inconstamment actif	Non actif	Non actif
D (OXA)	Non actif	Non actif	Inconstamment actif	Inconstamment actif	Inconstamment actif	Actif

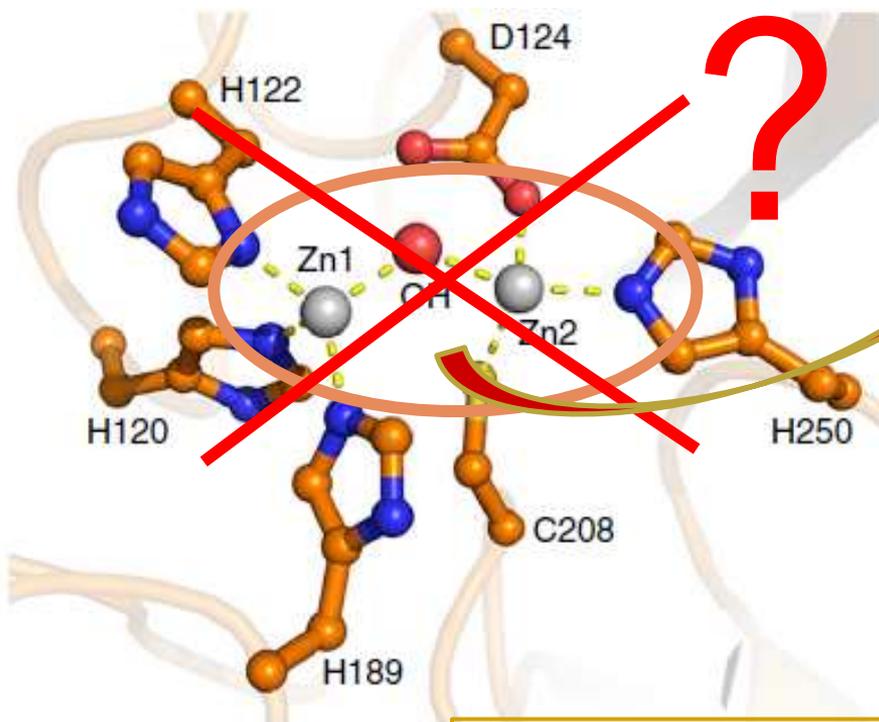
\* Céphamycines actives le plus souvent sur la classe A

# Ceftazidime/avibactam ; Ceftolozane/tazobactam  
Imipénème/relebactam ; Méropénème/Vaborbactam

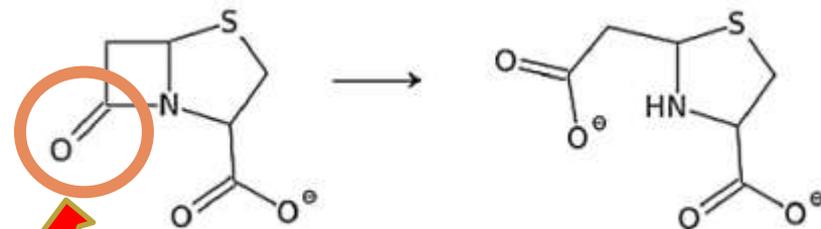


Queenan et al. *Clin Microbiol Rev* 2007  
Zhanal et al. *Drugs* 2018

# Mécanisme d'action des MBL



Site actif de NDM<sub>1</sub>



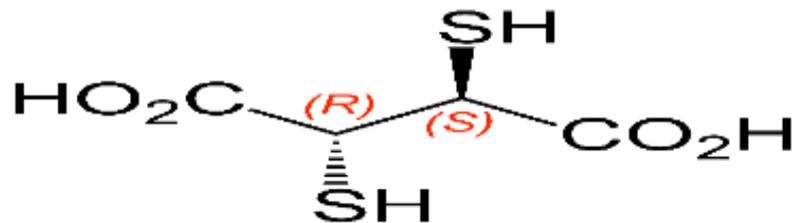
Noyau pénicilline

- **Ancrage** de la  $\beta$ -lactamine via son groupement **carbonyl** notamment
- **Attaque** par le groupement **OH<sup>-</sup>** de la MBL
- **Ouverture** du cycle  $\beta$ -lactame

Wang et al. *Nat Commun* 2018  
Raczynska et al. *Drug Resist Update* 2018  
Rotondo et Wright. *Curr Opin Microbiol* 2017

# L'acide dimercaptosuccinique (DMSA = succimer) : une piste ?

- **Chélateur de métaux lourds**
  - AMM en France (Succicaptal®) : intoxication au plomb et au mercure
  - Per os
- **Disponible en routine**
- **Bien toléré**
- **Élimination urinaire à 90%**
- **Interaction avec le zinc**
  - Sans effets indésirables cliniques décrits
- **2016 : Brevet européen (Pr Nordmann)**
  - Agent anti bactérien



Kosnett MJ. *Critical Care Toxicology* 2016  
Behari et al. *Bull Environ Contam Toxicol* 1991  
Santos et al. *Toxicol In Vitro* 2006

Brevet européen n° EP2979694. Pr Patrice Nordmann. 2016

# Objectif du travail

**Evaluer l'activité des carbapénèmes, seuls ou en association avec le DMSA, *in vitro* et *in vivo* dans un modèle de péritonite murine à *Escherichia coli* produisant ou non une métallo- $\beta$ -lactamase**

# Concentrations minimales inhibitrices (CMI)

**CFT073**



+ pACYC184 (tet<sup>R</sup> et chl<sup>R</sup>)



6 dérivés  
isogéniques



1 plasmide vide

3 MBL : NDM-1, VIM-2, IMP-1

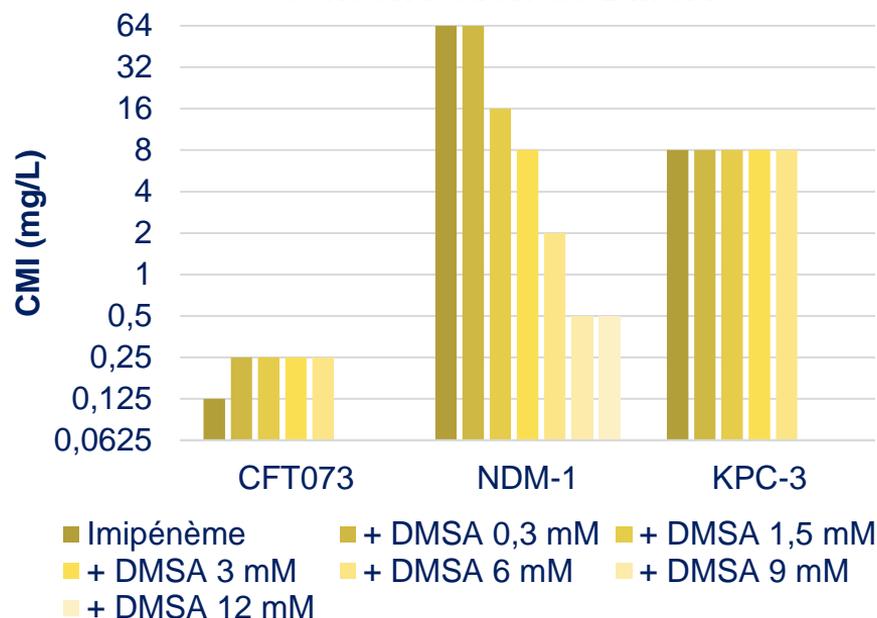
2 SBL\* : OXA-48, KPC-3

Souches	IMIPENEME S ≤ 2 R > 4	MEROPENEME S ≤ 2 R > 8	ERTAPENEME S ≤ 0,5 R > 0,5
CFT073	0,125	0,015	0,00375
NDM-1	<b>64</b>	<b>128</b>	<b>64</b>
VIM-2	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
IMP-1	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>16</b>
OXA-48	1	0,125	0,25
KPC-3	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>16</b>

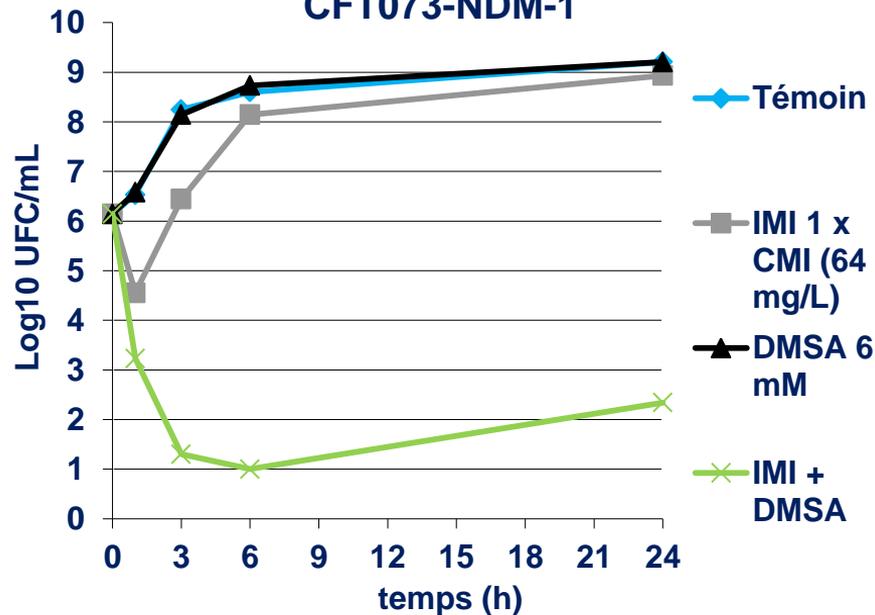
\*SBL : sérine-β-lactamase

# Le DMSA restaure l'activité des carbapénèmes *in vitro* contre NDM-1

CMI de l'imipénème en fonction de la concentration de DMSA



Courbes de bactéricidie sur 24h  
CFT073-NDM-1



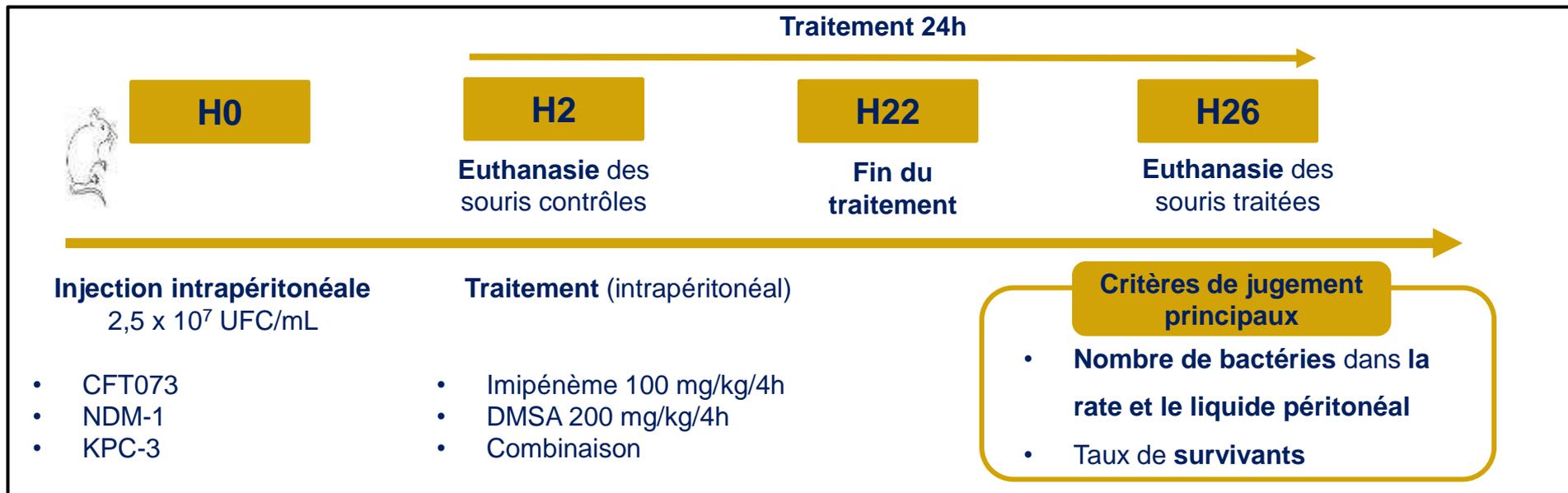
Effet **concentration-dépendant**

et **sélectif** des **MBL**

**Synergie** DMSA/imipénème en **bactéricidie** *in vitro* vs **NDM-1**



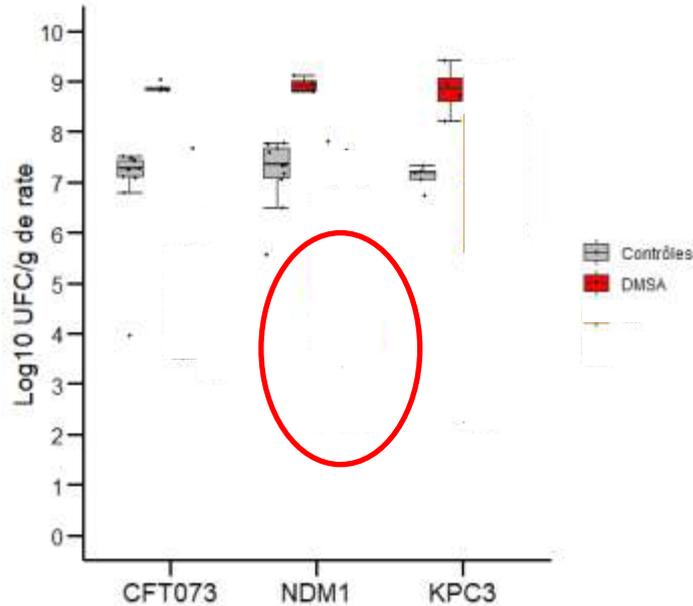
# Péritonite murine : protocole



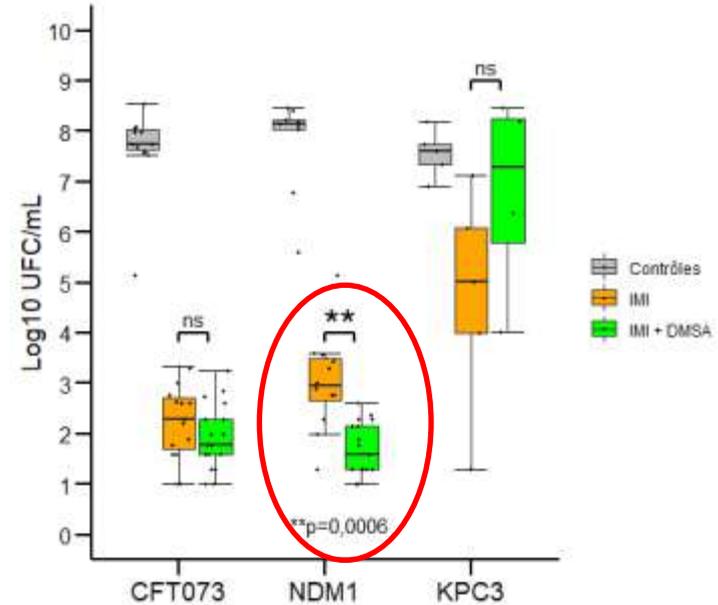
**Tolérance du DMSA parentéral** : mortalité **nulle** après 24h (400 et **200 mg/kg/4h**)

# Le DMSA associé aux carbapénèmes apporte un bénéfice *in vivo* sur la réduction de la charge bactérienne à 24 h

## Comptes bactériens dans la rate avant / après 24h de traitement

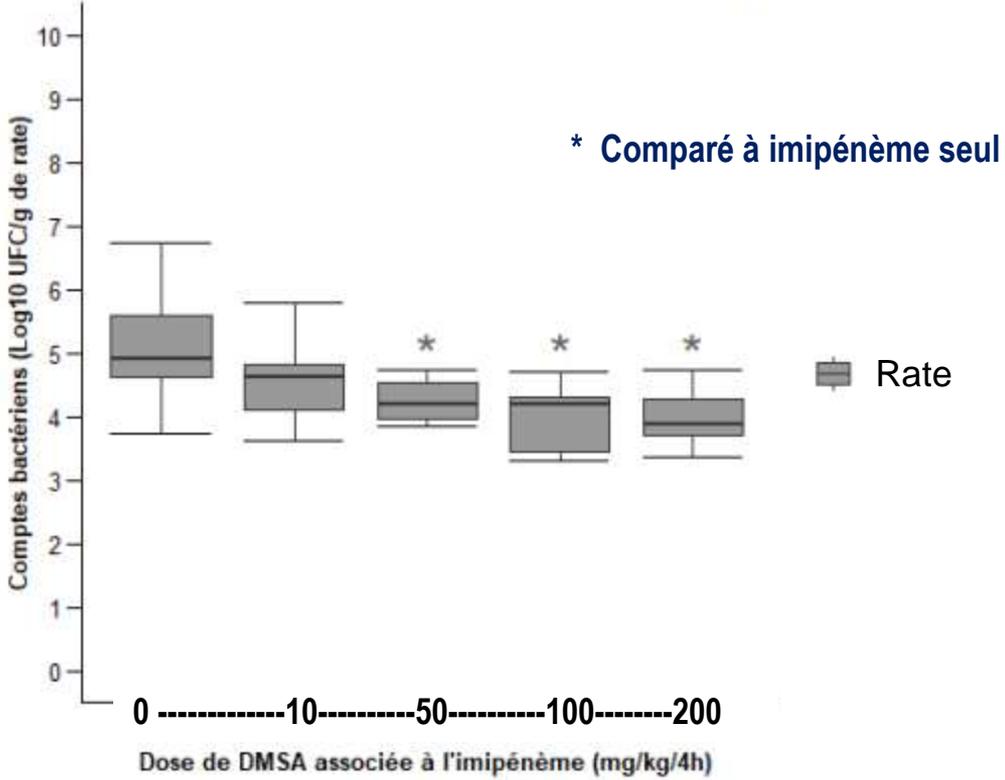


## Comptes bactériens dans le liquide péritonéal (LP) avant / après 24h de traitement



# Relation dose-effet du DMSA associé à l'imipénème

Relation entre la dose de DMSA associée à l'imipénème et la réduction de la charge bactérienne dans la rate à 24h



# Pharmacocinétique du DMSA

Espèce	Dose unitaire de DMSA	Concentration plasmatique moyenne au pic ( $\mu\text{M}$ ) (+/- SD)
Homme (adulte sain)*	<b>10 mg/kg (oral)</b>	<b>43 +/- 14 (n=6)</b>
	100 mg/kg (intrapéritoneal)	6 +/- 4 (n=3)
Souris (Swiss, femelle)	<b>200 mg/kg (intrapéritoneal)</b>	<b>50 +/- 27 (n=3)</b>
	400 mg/kg (intrapéritoneal)	182 +/- 21 (n=3)

**Concentrations au pic chez la souris (IP 200 mg/kg)**  
 $\approx$   
**concentrations au pic chez l'homme (PO 10 mg/kg)**

\* Asiedu et al. *Environ Health Perspect* 1995



# Conclusion

- Etude de **preuve de concept**
- *In vitro*
  - Réduction des CMI des carbapénèmes **concentration-dépendante** et **restauration de la sensibilité**
  - Effet **synergique** en **bactéricidie** vs NDM-1
- *In vivo*
  - **Réduction** de la charge bactérienne péritonéale et splénique à 24 h
  - Pas de bénéfice significatif sur la mortalité
  - **Concentrations plasmatiques** chez la souris **semblables** à celles chez l'homme
- Sélectif des MBL : chélation du zinc ?

→ Stratégie de « repurposing » potentiellement intéressante pour le traitement d'infections à NDM-1

# Remerciements



UNIVERSITÉ DE FRIBOURG  
UNIVERSITÄT FREIBURG



21<sup>es</sup> JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

Bruno Fantin  
Victoire de Lastours  
Erick Denamur  
Françoise Chau  
Katell Peoc'h  
Laurent Massias  
Sara Dion  
Ménil Massot

Patrice Nordmann  
Laurent Poirel  
Nicolas Kieffer  
Xavier Vuillemin

Patrick Gizzi

FINANCEMENT



Bourse Recherche SPILF-CMIT  
2018 - 2019



Année Recherche  
2018 - 2019