

GLYCOPEPTIDES

Enseignant : F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2008-2009

Un peu d'histoire

~ 1950 :

découverte de la vancomycine
dans les boues du Mississippi



~ 1985 :

Usage clinique intensif aux USA
(infections Gram(+)) - décontamination digestive

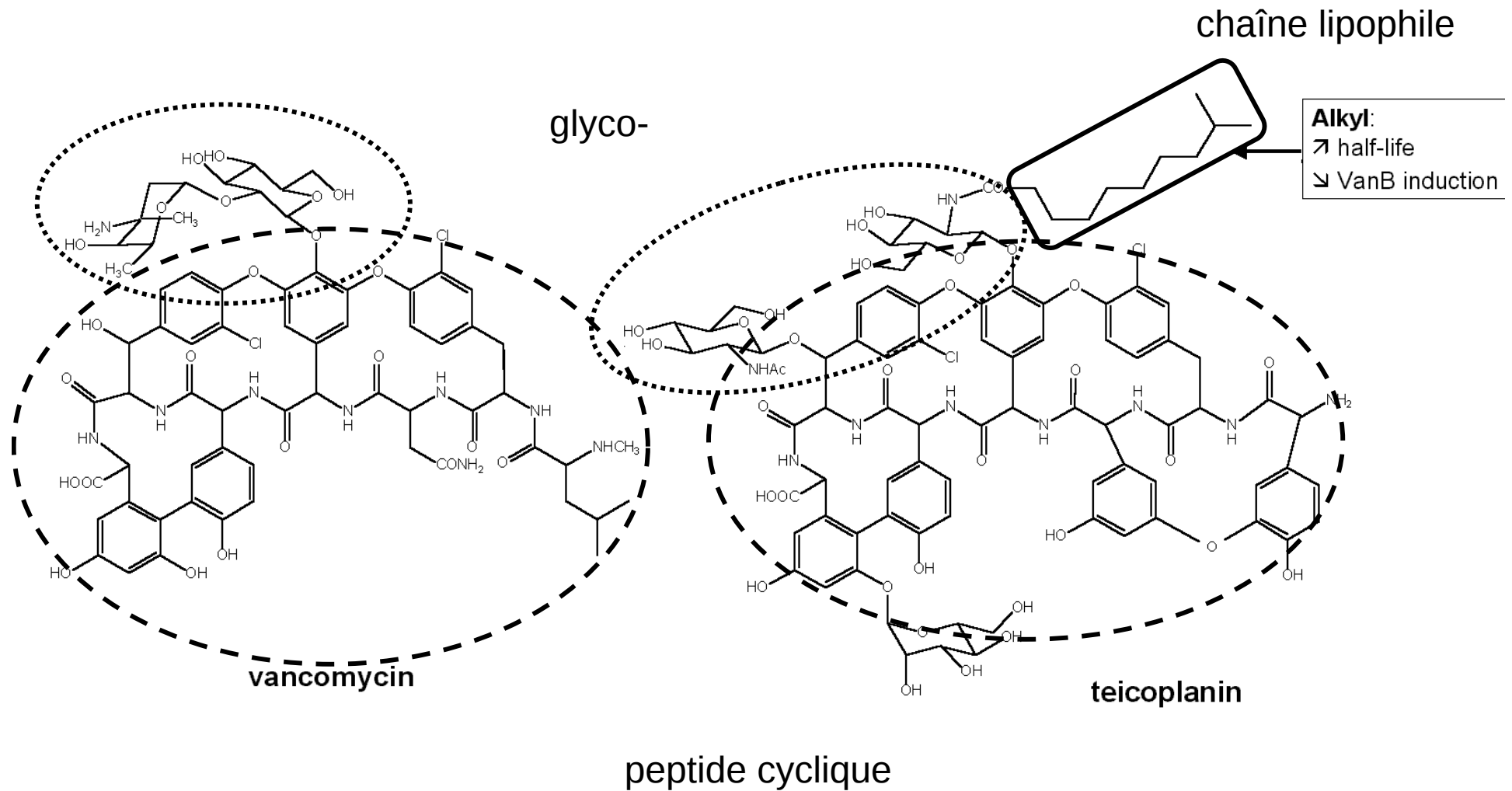
Problème:

- toxicité de la vancomycine due à des impuretés
➔ amélioration des procédures de purification

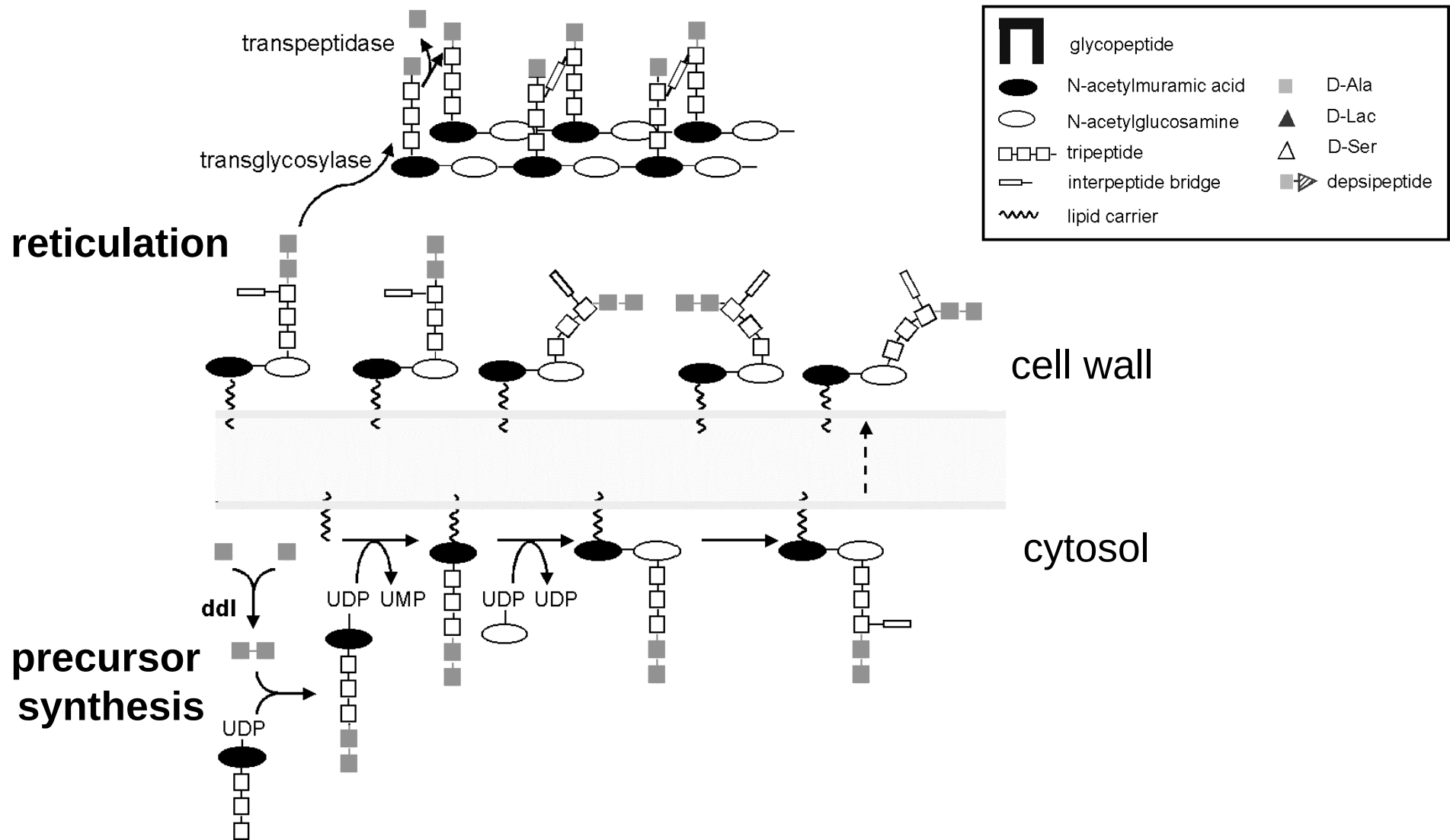
~ 1980 :

Découverte de la teicoplanine, une autre molécule naturelle
avec un meilleur profil pharmacocinétique, utilisée uniquement
en Europe

Structure chimique

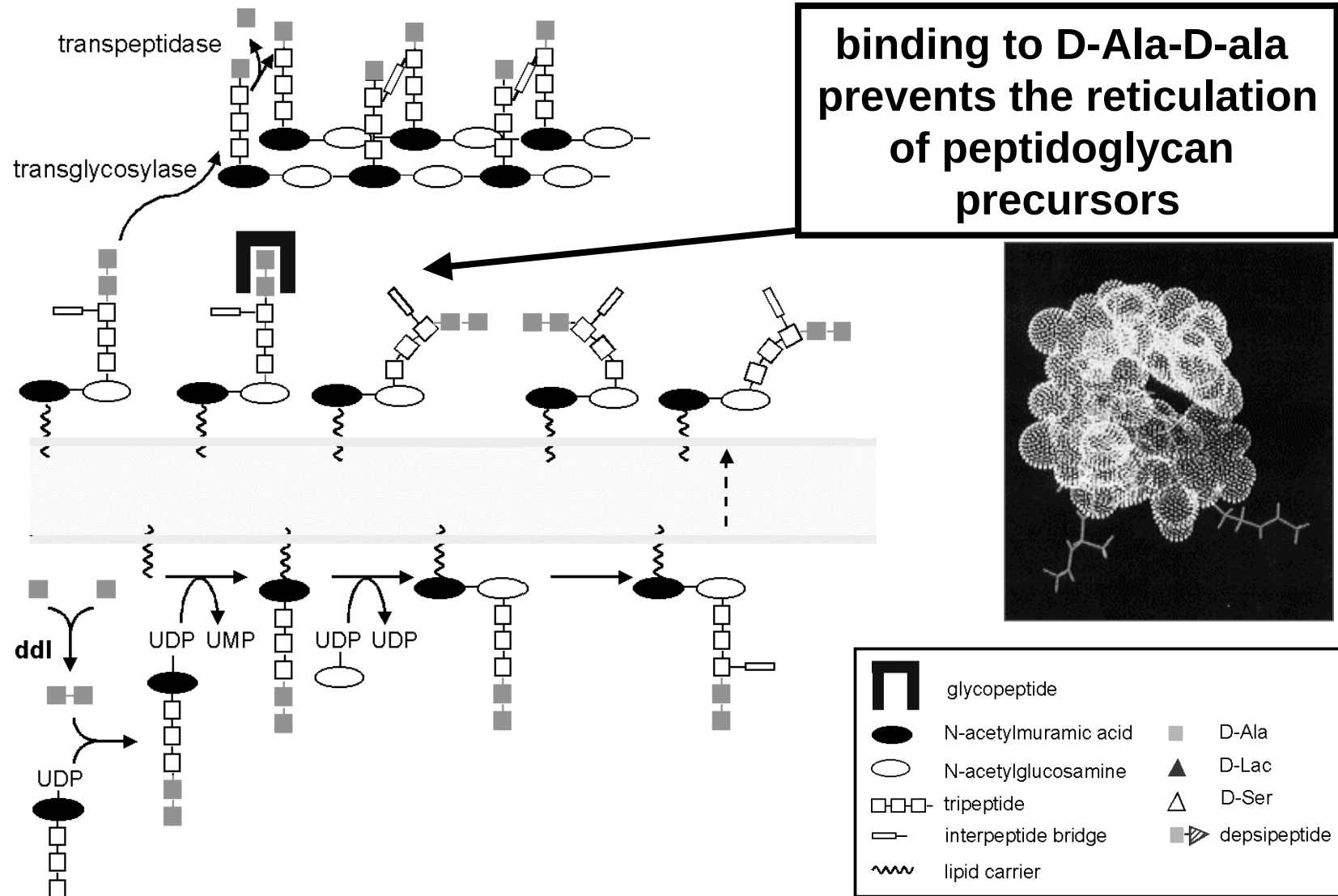


Cible pharmacologique: synthèse du peptidoglycan



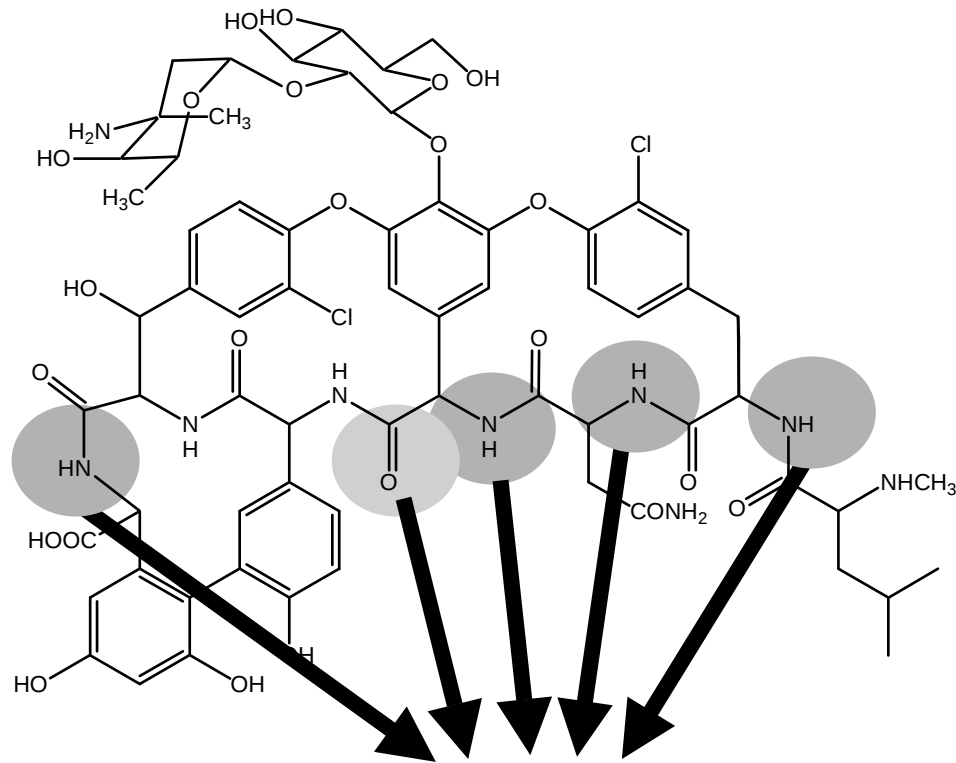
Van Bambeke et al., *Drugs* (2004) 64:913-936

Glycopeptides: mode d'action

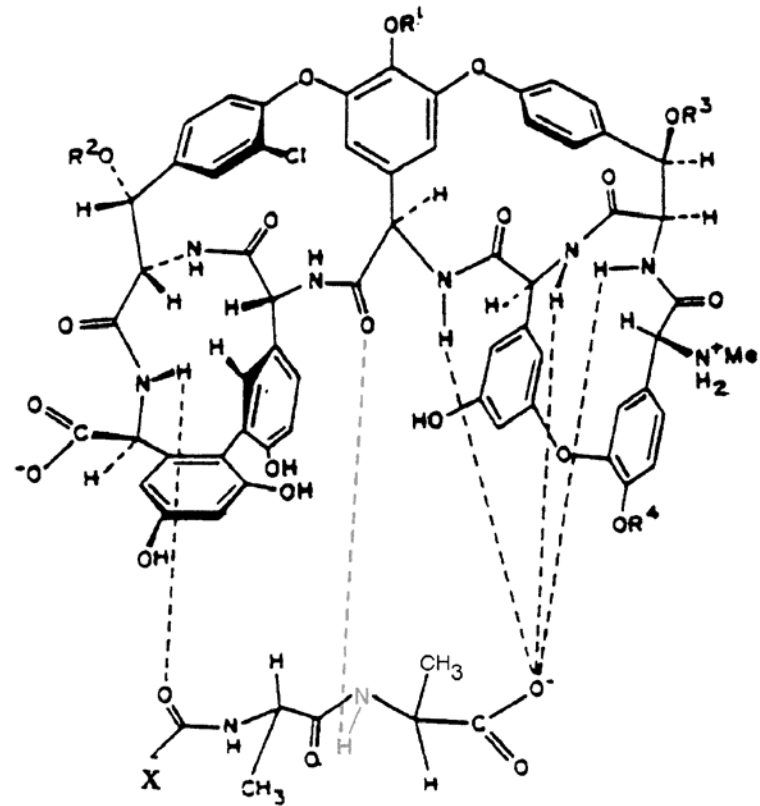


Van Bambeke et al., *Drugs* (2004) 64:913-936

Liaison de la vancomycine au D-Ala-D-Ala



binding to D-Ala-D-Ala



Spectre d'activité

- incapacité à traverser la membrane externe des bactéries à Gram-négatif

→ spectre limité aux bactéries à Gram-positif

- Staphylocoques



- Entérocoques

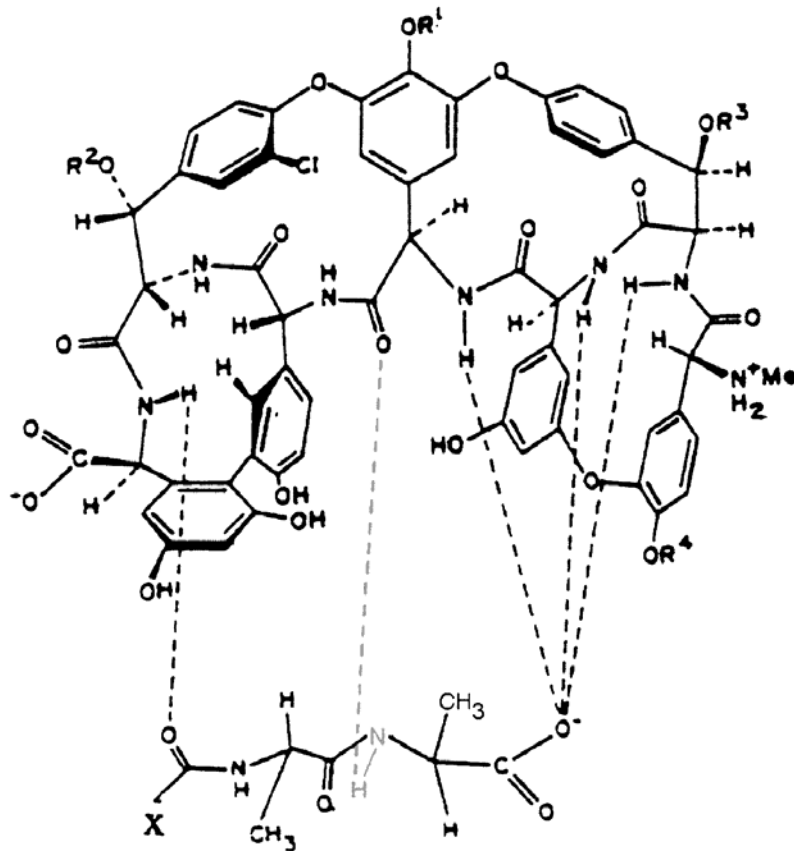


- *Clostridium difficile*

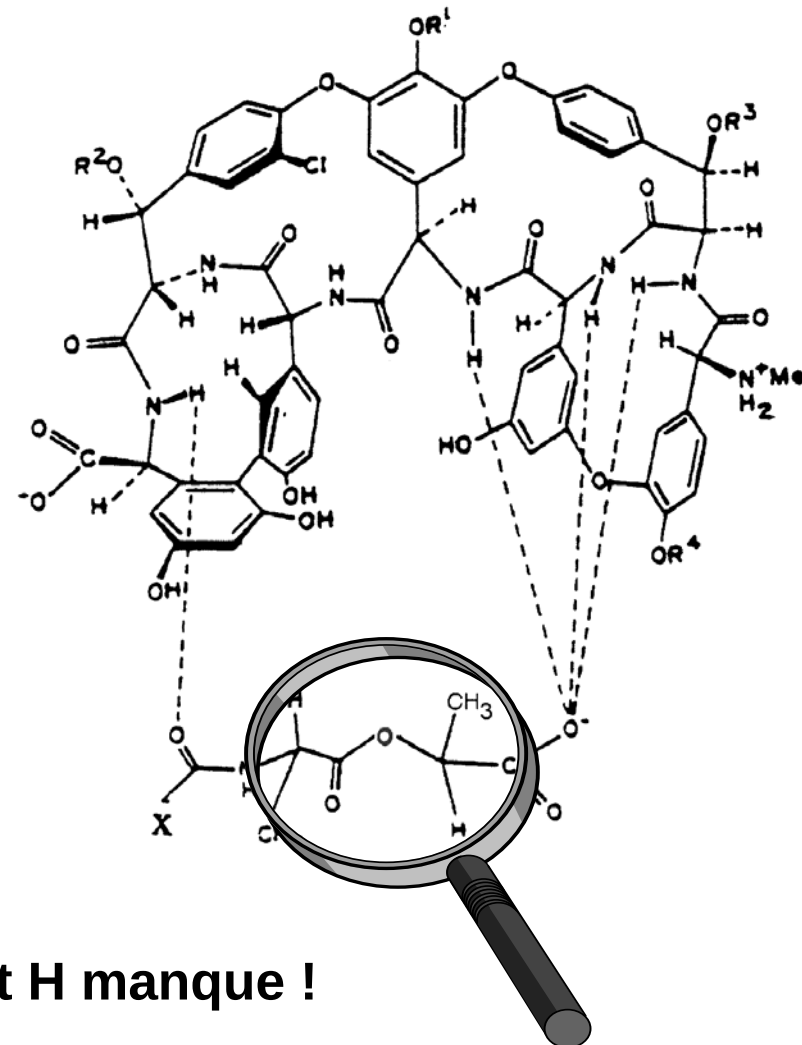
Résistance commence
à se développer,
surtout aux USA

Résistance chez les entérocoques : modification de la cible

sensible ...



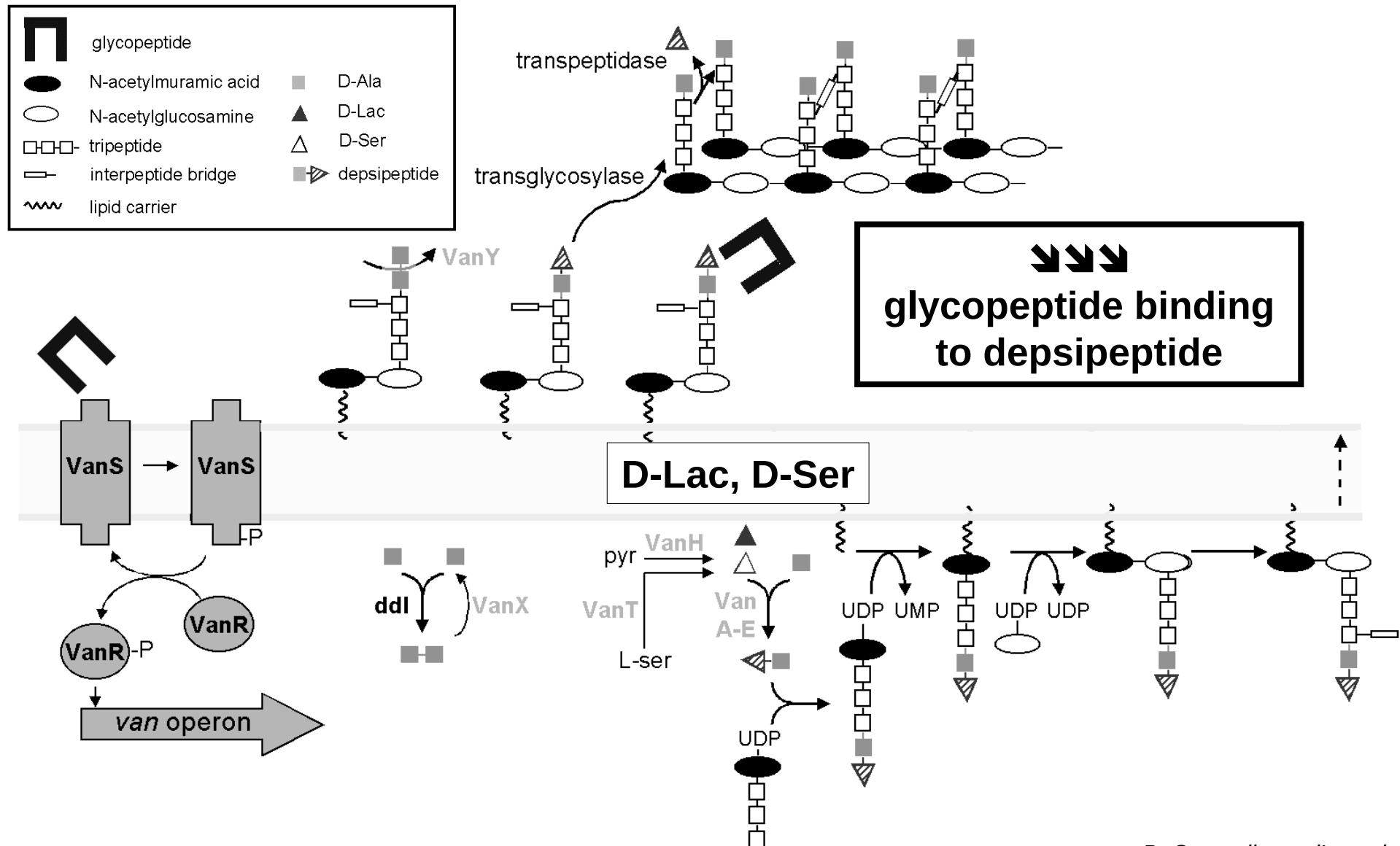
resistant...



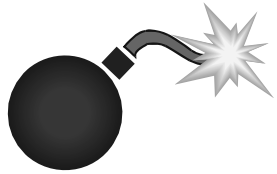
Arthur et al, Trends Microbiol (1996) 4:401-407

1 pont H manque !

Résistance chez les entérocoques : voie alternative de synthèse du peptidoglycan



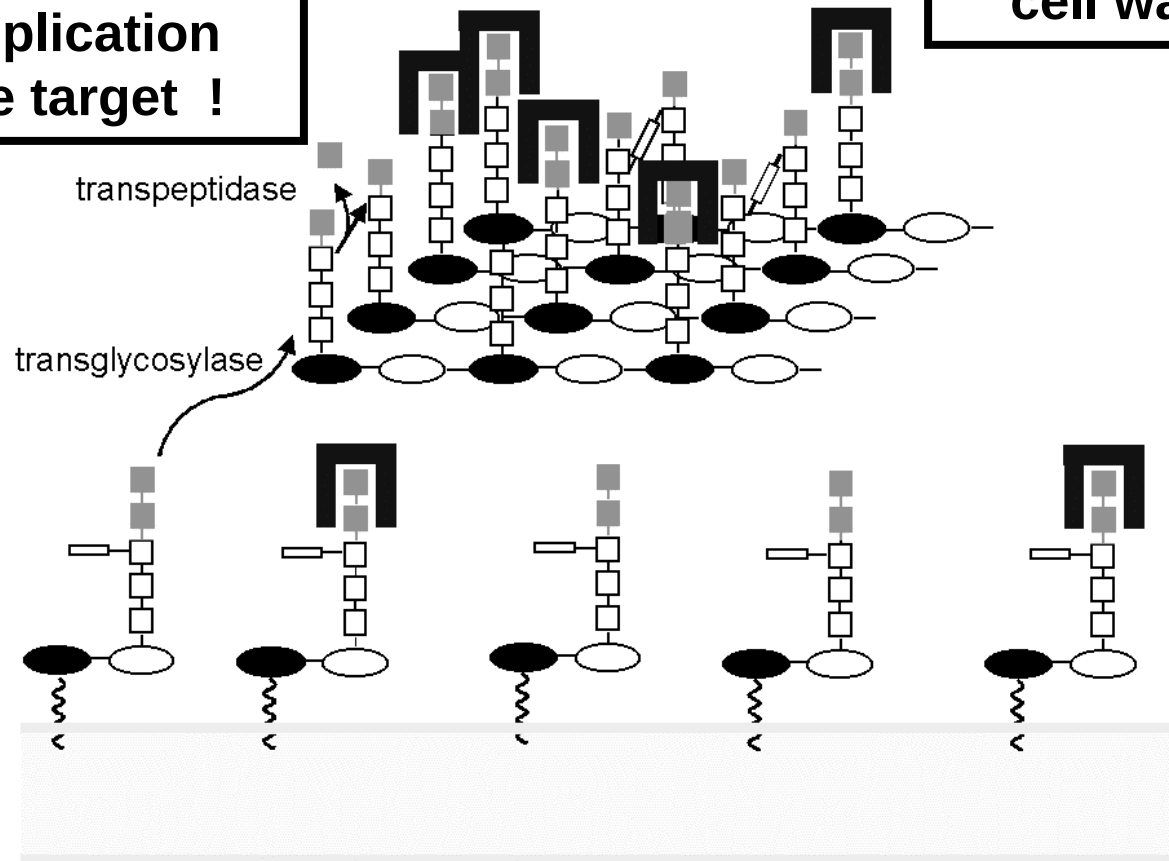
P. Courvalin et al's work



Résistance chez les staphylocoques

**multiplication
of the target !**

**tickened
cell wall**



→ VISA: **V**ancomycin **I**ntermediate **S**taphylococcus **A**ureus

*Hiramatsu Lancet ID (2001) 1:147-155
Cui et al J Clin Microbiol (2003) 41:5-14*



Résistance chez les staphylocoques



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

[HOME](#) | [SEARCH](#) | [CURRENT ISSUE](#) | [PAST ISSUES](#) | [COLLECTIONS](#) | [HELP](#)

Please [sign in](#) for full text and personal services

ORIGINAL ARTICLE

BRIEF REPORT

[◀ Previous](#)

Volume 348:1342-1347

April 3, 2003

Number 14

[Next ▶](#)

Infection with Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Containing the *vanA* Resistance Gene

Soju Chang, M.D., M.P.H., Dawn M. Sievert, M.S., Jeffrey C. Hageman, M.H.S., Matthew L. Boulton, M.D., Fred C. Tenover, Ph.D., M.P.H., Frances Pouch Downes, Dr.P.H., Sandip Shah, M.S., James T. Rudrik, Ph.D., Guy R. Pupp, D.P.M., William J. Brown, Ph.D., Denise Cardo, M.D., Scott K. Fridkin, M.D., for the Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus Investigative Team

→ VRSA: **V**ancomycin **R**esistant **S**taphylococcus **A**ureus



Résistance chez les staphylocoques

MICs of antimicrobial agents against the PA-VRSA isolate

Target	Class	Antibacterial	MIC (µg/ml)
Cell wall	Glycopeptide	Vancomycin	32
		Teicoplanin	8
	β-Lactam	Penicillin G	32
		Oxacillin	>64
		Imipenem	4
		Meropenem	16
Cell membrane	Lipopeptide	Daptomycin	0.5
Ribosome	Macrolide	Erythromycin	>64
		Clarithromycin	>64
		Azithromycin	>64
		Telithromycin	>64
		Clindamycin	>64
	Lincosamide	Clindamycin	>64
	Streptogramin	Quinupristin-dalfopristin	1
	Aminoglycoside	Kanamycin	>64
		Gentamicin	64
		Tobramycin	>64
		Amikacin	32
	Tetracycline	Tetracycline	64
		Minocycline	0.12
	Glycylcycline	Tigecycline	0.12
	Oxazolidinone	Linezolid	1
Topoisomerase	Quinolone	Ciprofloxacin	>64
		Levofloxacin	32
		Moxifloxacin	4
RNA polymerase	Rifampicin	Rifampin	≤0.06
Folic acid metabolism		Trimethoprim-sulfamethoxazole	0.25

Résistant à quasi tous les antibiotiques d'usage courant !



Que faire ?





Pharmacocinétique des glycopeptides

- Absorption nulle par voie orale
 → Voie intraveineuse
 → Voie orale pour une action locale dans le tube digestif

- Distribution rapide dans les tissus
 pénétration dans le SNC
 faible pour la vancomycine
 insuffisante pour la teicoplanine

Limitation
pour l'usage
dans les méningites

- Elimination rénale
 $t_{1/2}$ longue pour la teicoplanine (liaison aux protéines)

Rein: cible de la toxicité
Ajustement de dose en cas d'IR

Pharmacocinétique des glycopeptides

paramètre	VAN	TEC
Dosage (mg/kg)	15	6
C _{max} (mg/L)	20-50	43
C _{min} (mg/L)	5-12 (12 h)	5 (24 h)
AUC (mg.h/L)	260	600
(%) liaison prot.	55	88-94
T _{1/2} (h)	2-4 (β) 3-9 (γ)	10 (β) 168 (γ)

Harding & Sorgel (2000) J. Chemother. 12:15-20



Indications cliniques

Antibiotiques réservés au milieu hospitalier

Voie orale:

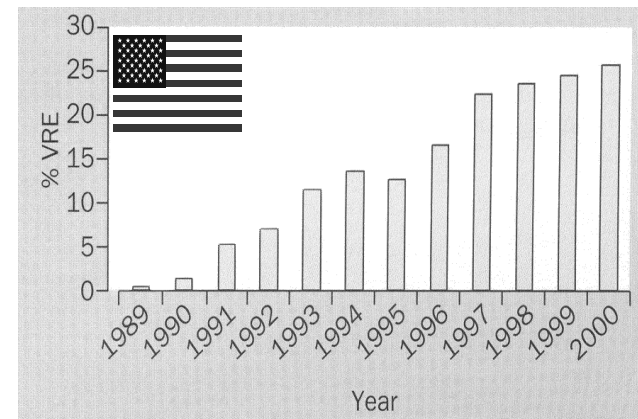
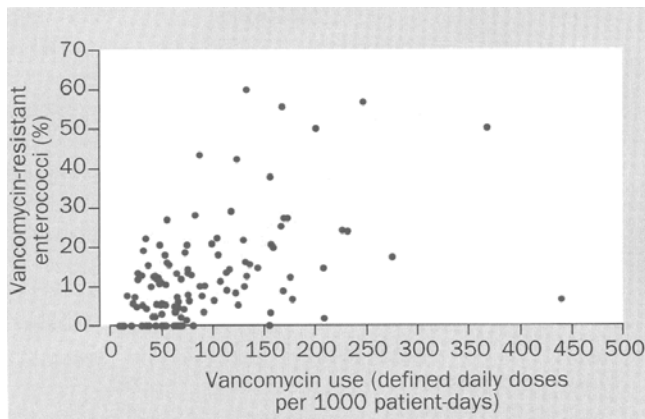
décontamination digestive
colite à *Clostridium difficile*

Voie intraveineuse:

infections sévères à staphylocoques résistants
aux autres antibiotiques (MRSA)

- endocardites, septicémies
- infections de l'os et des tissus mous
- méningites (vanco)

Restriction stricte de l'usage pour éviter d'en arriver à la situation aux USA



Bonten et al, Lancet ID (2001) 1:314-325



Effets secondaires

- phlébite au site d'injection
- syndrome de l'homme rouge (hypotension, libération d'histamine)
 - injection lente
- toxicité rénale et auditive
 - éviter les associations avec d'autres médicaments oto- ou néphro-toxiques (aminoglycosides)
 - monitoring des taux sériques

