

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

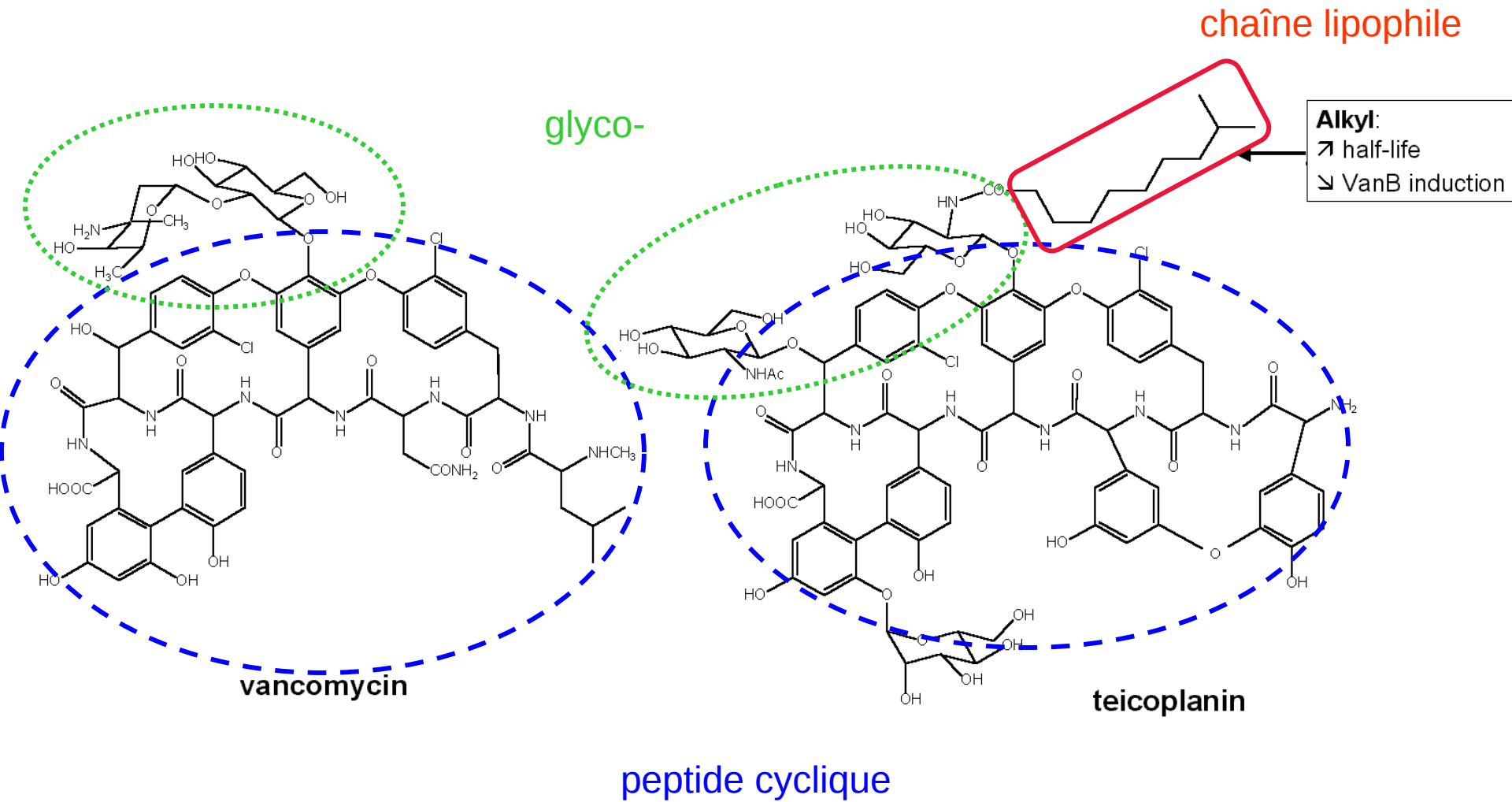
Problème:

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

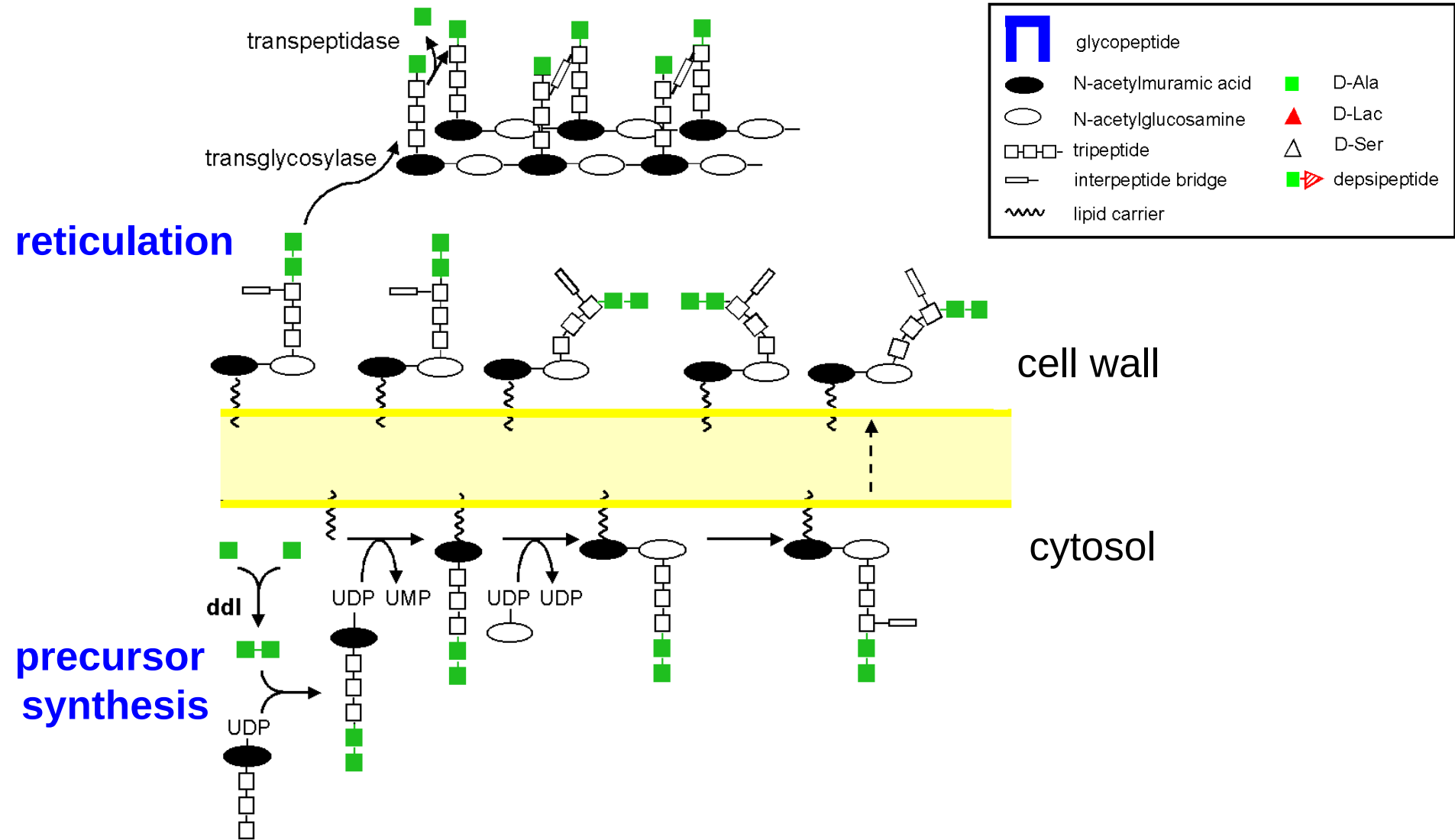
~ 1980 :

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

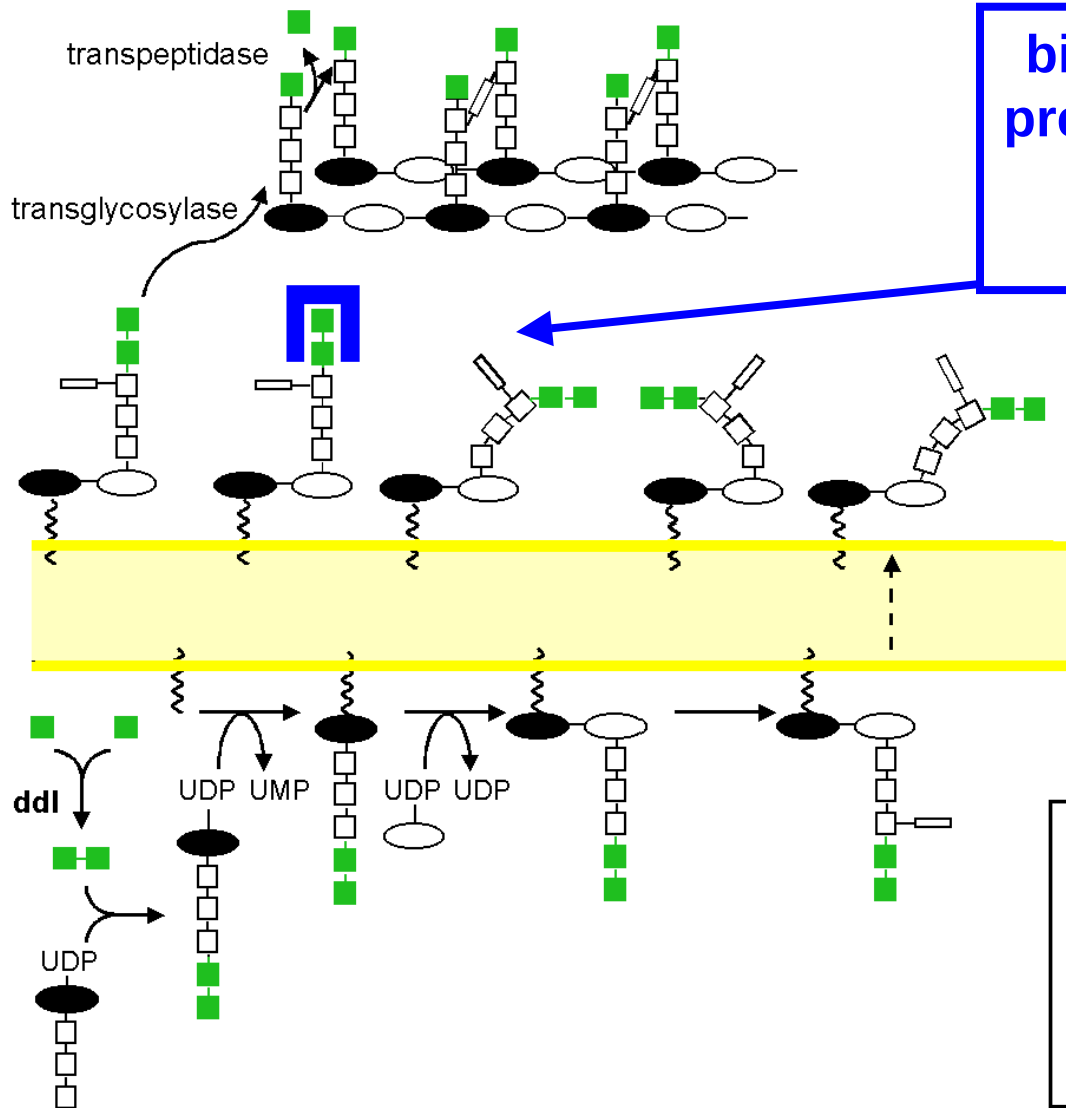
Structure chimique



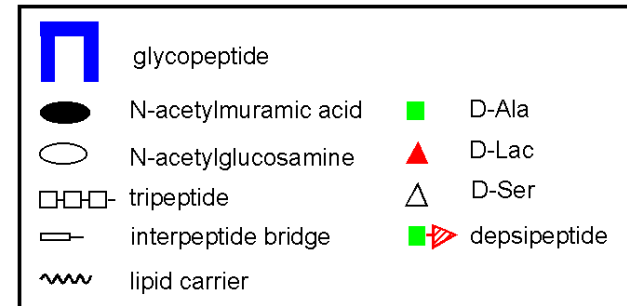
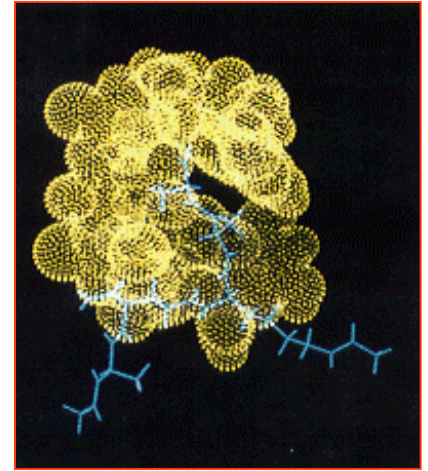
Cible pharmacologique: synthèse du peptidoglycan



Glycopeptides: mode d'action

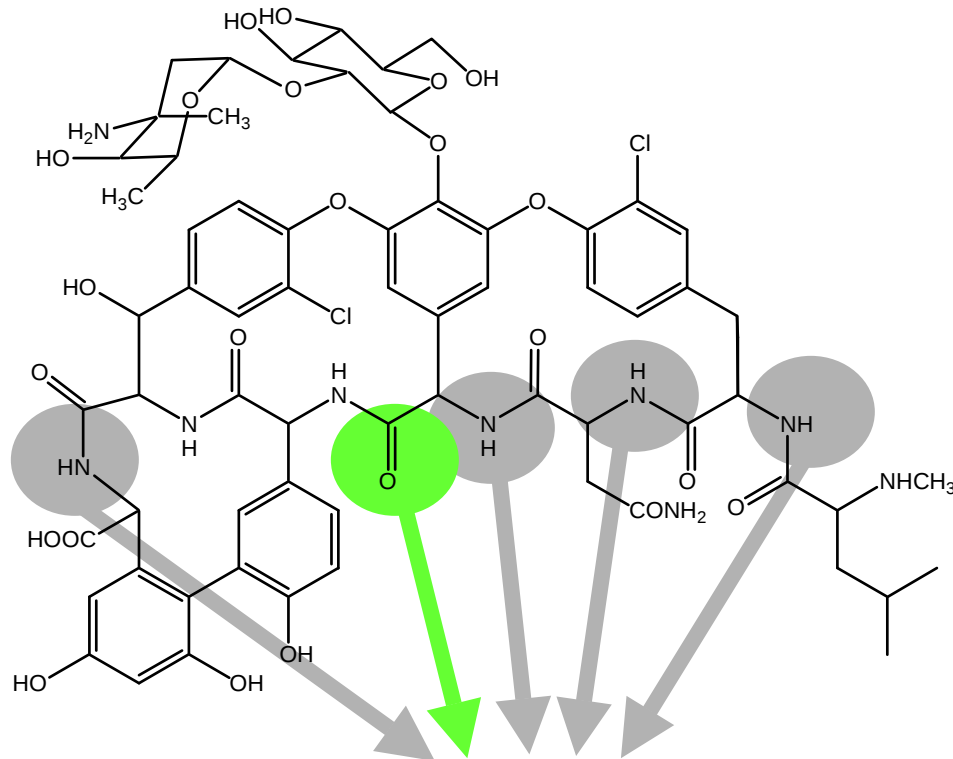


**binding to D-Ala-D-ala
prevents the reticulation
of peptidoglycan
precursors**

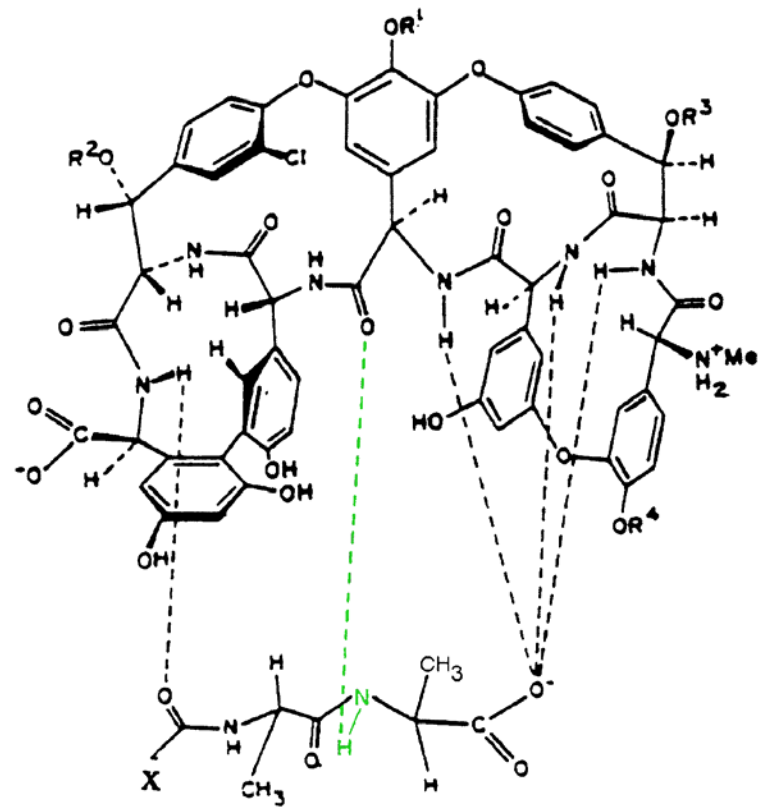


Van Bambeke et al., Drugs (2004) 64:913-936

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

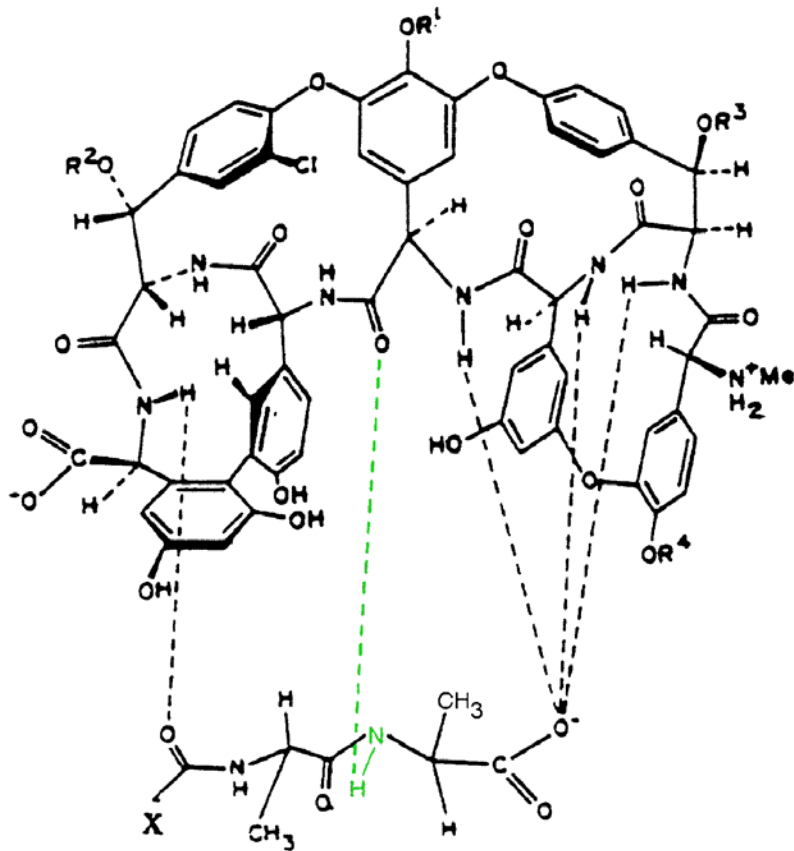


Résistance commence
à se développer,
surtout aux USA

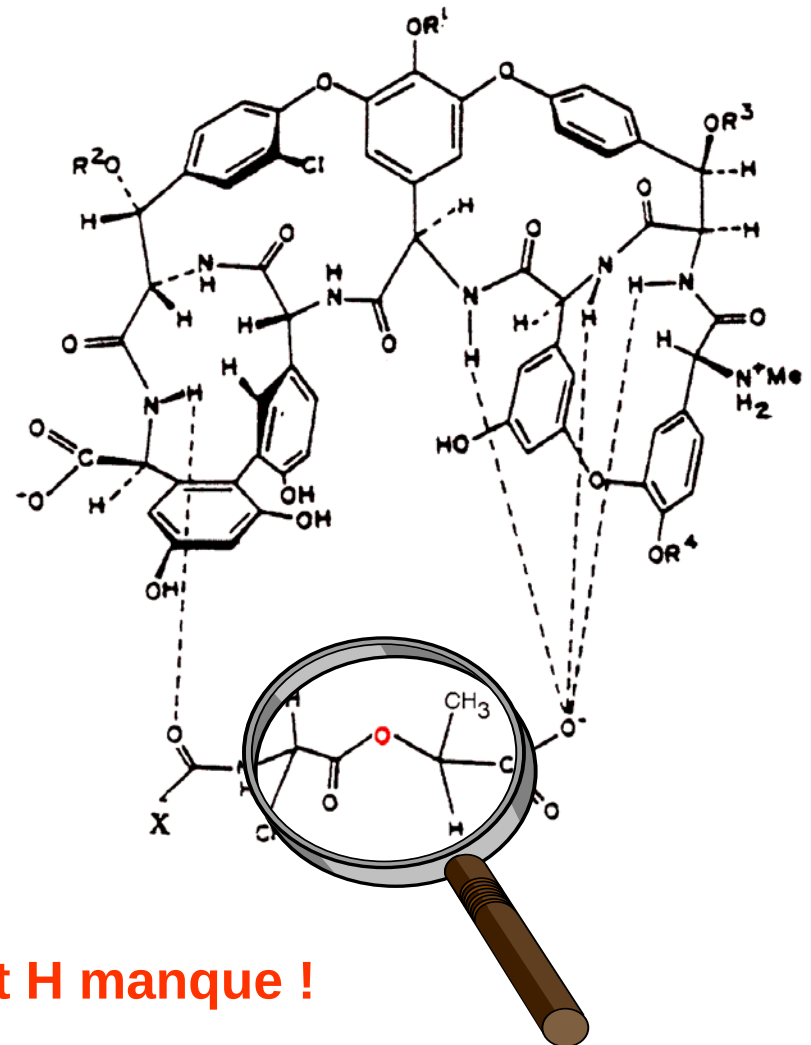
- *Clostridium difficile*

Résistance chez les entérocoques : modification de la cible

sensible ...



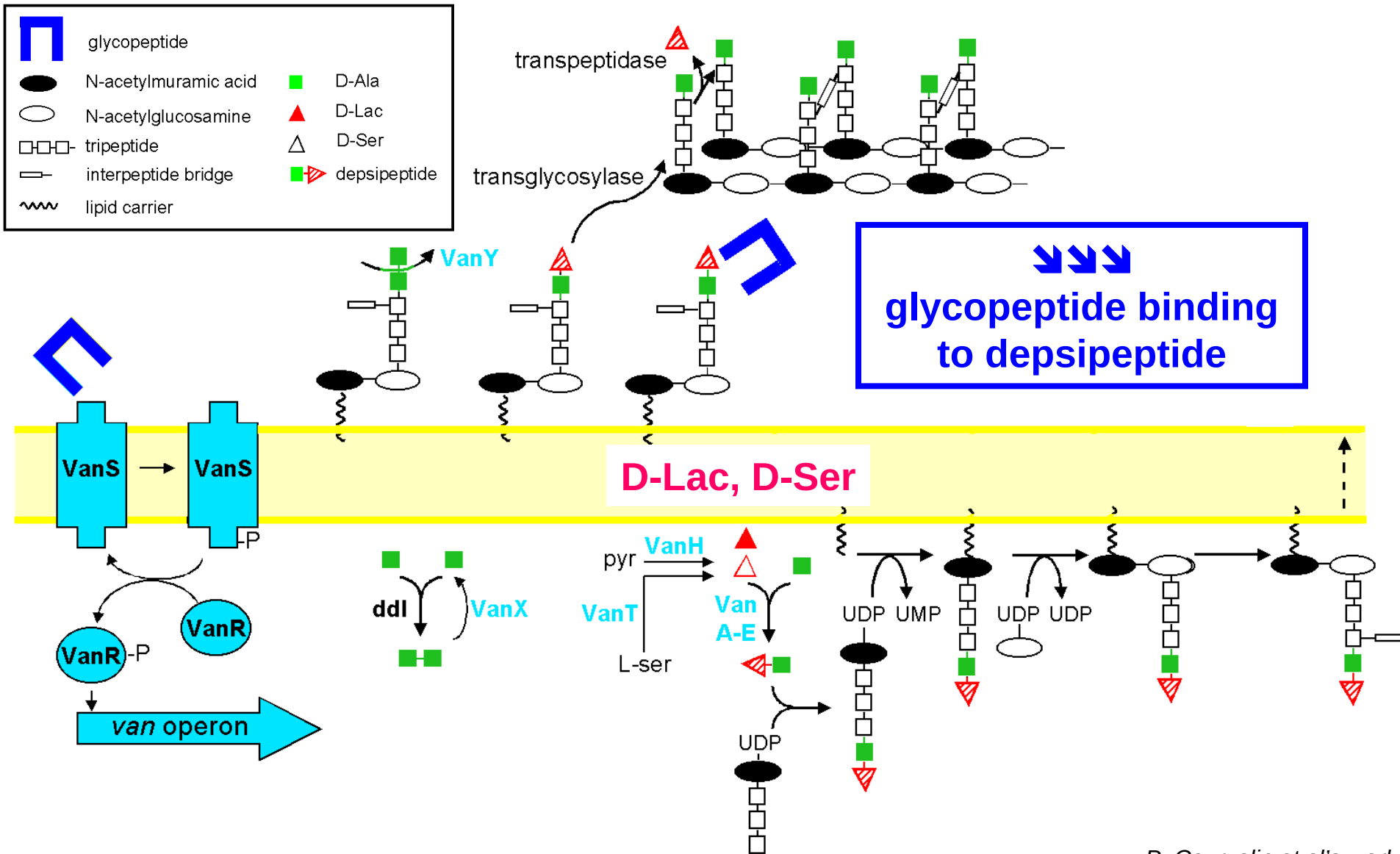
resistant...

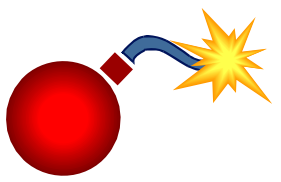


Arthur et al, Trends Microbiol (1996) 4:401-407

1 pont H manque !

Résistance chez les entérocoques : voie alternative de synthèse du peptidoglycan

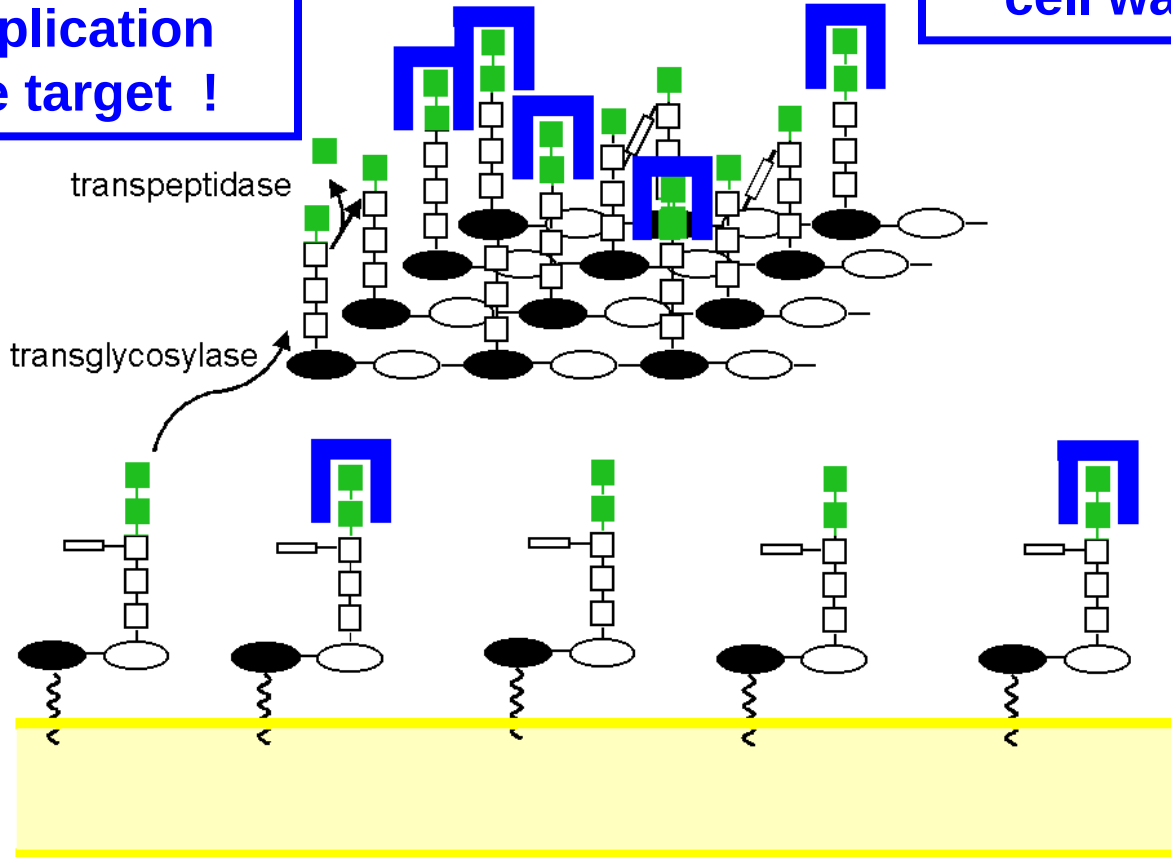




Résistance chez les staphylocoques

multiplication
of the target !

tickened
cell wall



→ VISA: Vancomycin Intermediate **Staphylococcus Aureus**

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: Vancomycin Resistant Staphylococcus Aureus



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 Ribosome	Lipopeptide	Daptomycin	0.5
	Macrolide	Erythromycin	>64
		Clarithromycin	>64
	Azolide	Azithromycin	>64
	Ketolide	Telithromycin	>64
		Clindamycin	>64
	Lincosamide	Clindamycin	>64
	Streptogramin	Quinupristin-dalfopristin	1
	Aminoglycoside	Kanamycin	>64
		Gentamicin	64
		Tobramycin	>64
		Amikacin	32
		Tetracycline	64
	Tetracycline	Minocycline	0.12
		Tigecycline	0.12
		Linezolid	1
	Oxazolidinone	Ciprofloxacin	>64
		Levofloxacin	32
		Moxifloxacin	4
Topoisomerase	Quinolone	Rifampin	≤0.06
		Trimethoprim-sulfamethoxazole	0.25
RNA polymerase Folic acid metabolism	Rifampicin	Rifampin	≤0.06
		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
Cmax (mg/L)	20-50	43
Cmin (mg/L)	5-12 (12 h)	5 (24 h)
AUC (mg.h/L)	260	600
(%) liaison prot.	55	88-94
T $\frac{1}{2}$ (h)	2-4 (β) 3-9 (γ)	10 (β) 168 (γ)



Indications cliniques

Antibiotiques réservés au milieu hospitalier

Voie orale:

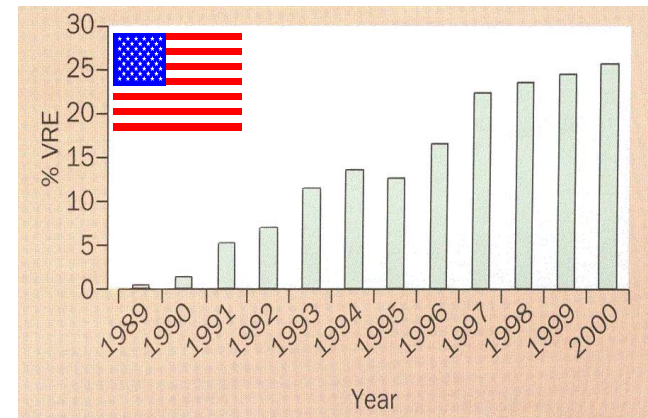
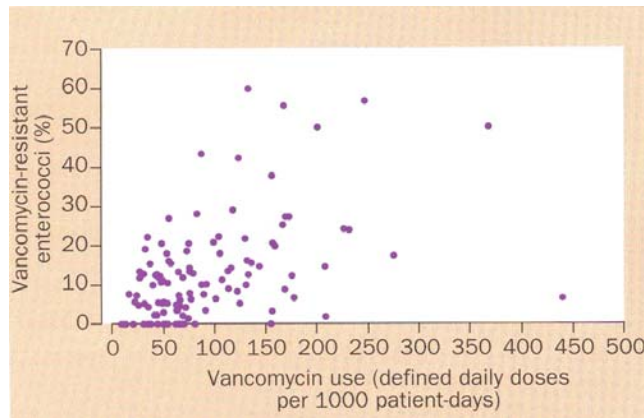
décontamination digestive
colite à *Clostridium difficile*

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

