

GLYCOPEPTIDES

Enseignant : F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2009-2010

Un peu d'histoire

~ 1950 :
découverte de la vancomycine
dans les boues du Mississippi



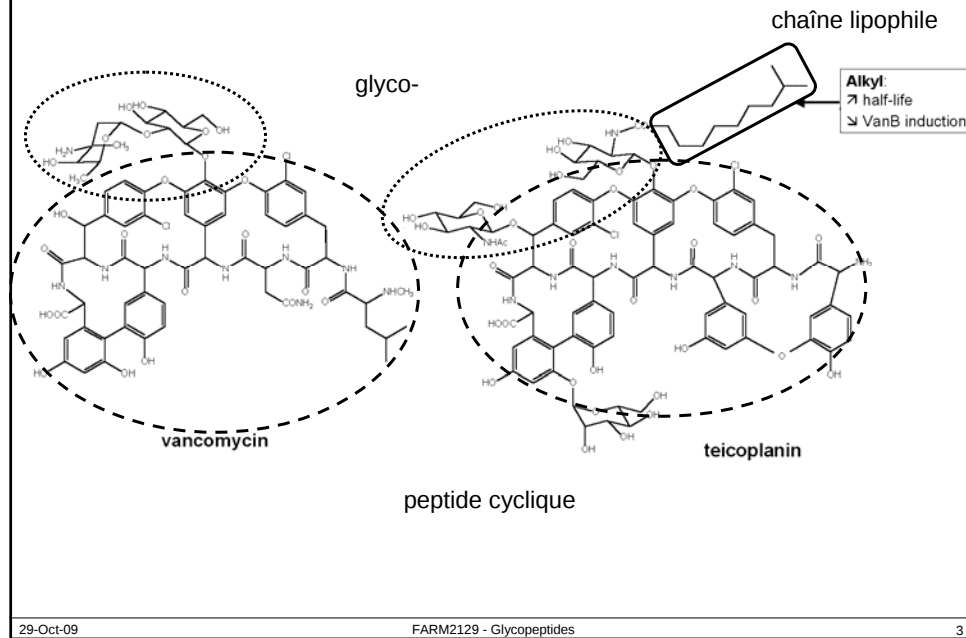
~ 1985 :
Usage clinique intensif aux USA
(infections Gram(+)) - décontamination digestive

Problème:

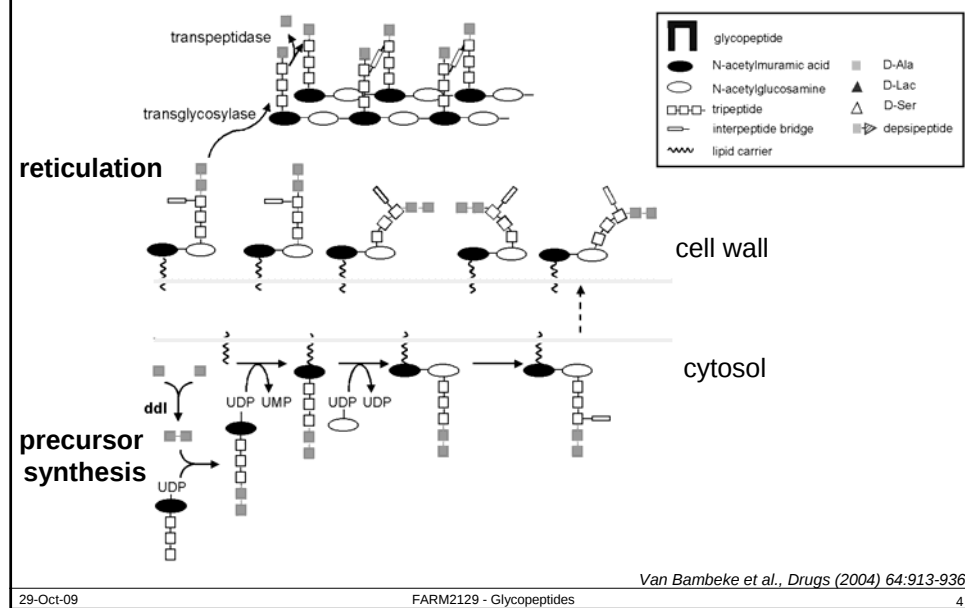
- toxicité de la vancomycine due à des impuretés
➔ amélioration des procédures de purification

~ 1980 :
Découverte de la teicoplanine, une autre molécule naturelle
avec un meilleur profil pharmacocinétique, utilisée uniquement
en Europe

Structure chimique

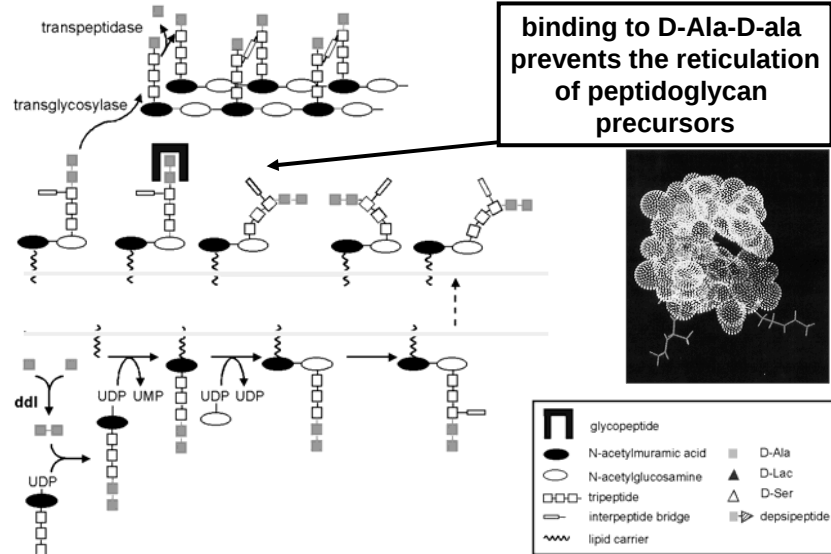


Cible pharmacologique: synthèse du peptidoglycan



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

Glycopeptides: mode d'action



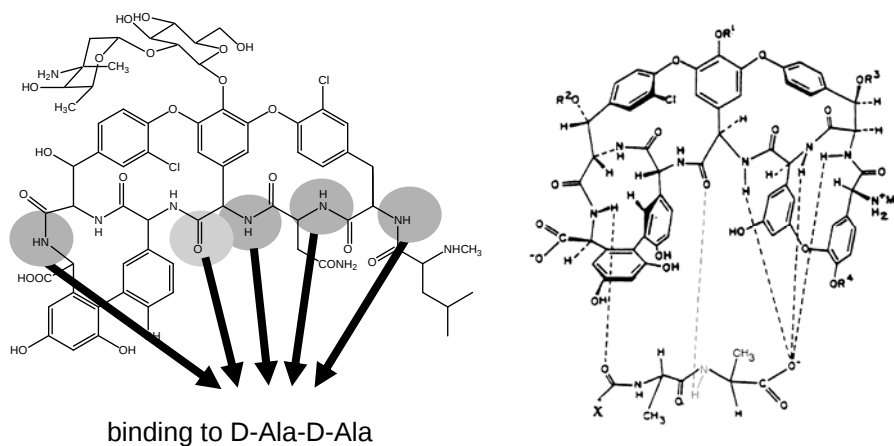
Van Bambeke et al., *Drugs* (2004) 64:913-936

29-Oct-09

FARM2129 - Glycopeptides

5

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



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

29-Oct-09

FARM2129 - Glycopeptides

6

Spectre d'activité

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

→ spectre limité aux bactéries à Gram-positif

- Staphylocoques



Résistance commence
à se développer,
surtout aux USA

- Entérocoques



- *Clostridium difficile*

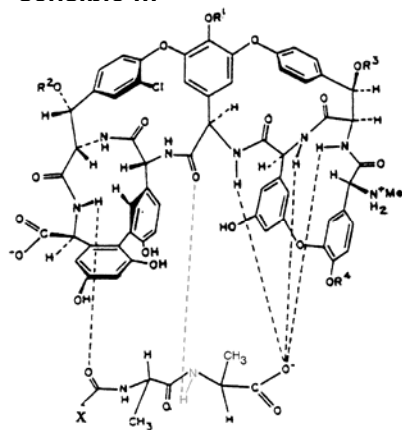
29-Oct-09

FARM2129 - Glycopeptides

7

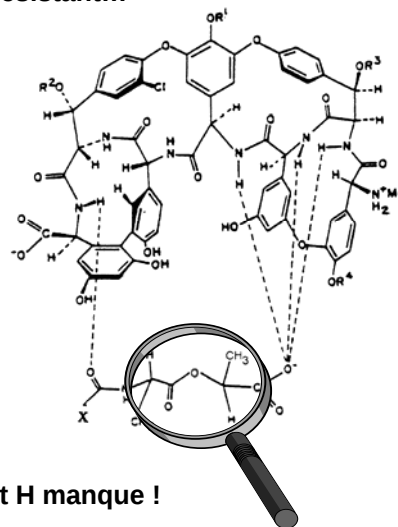
Résistance chez les entérocoques : modification de la cible

sensible ...



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

resistant...



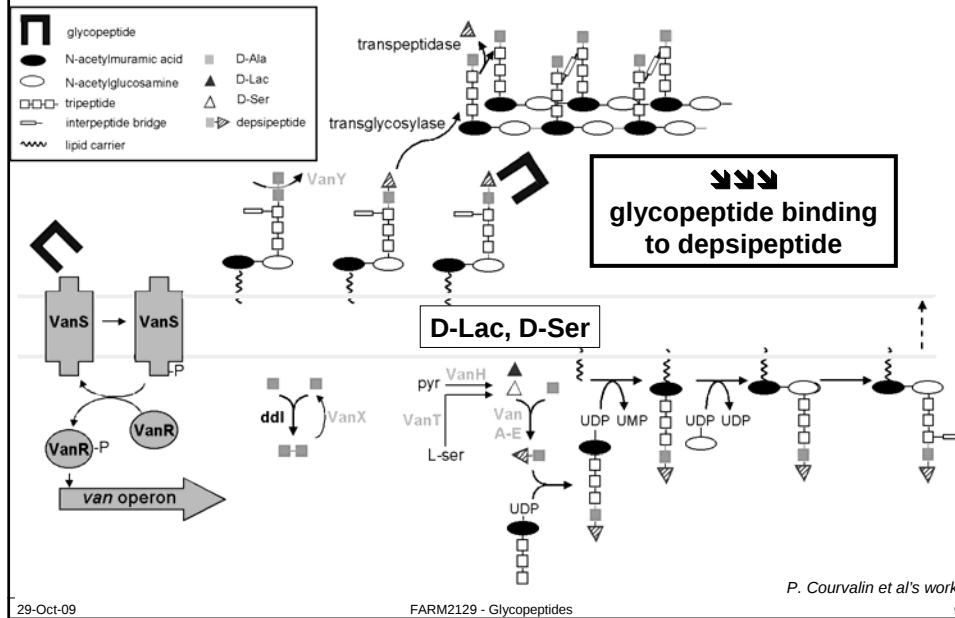
1 pont H manque !

29-Oct-09

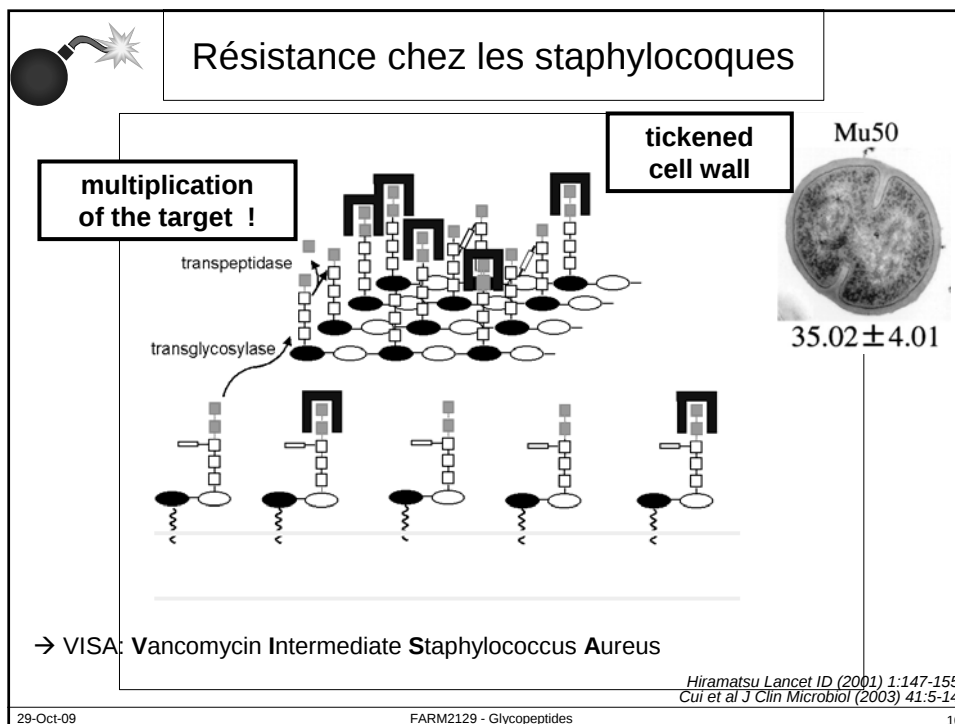
FARM2129 - Glycopeptides

8

Résistance chez les entérocoques : voie alternative de synthèse du peptidoglycan



Résistance chez les staphylocoques





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*

29-Oct-09

FARM2129 - Glycopeptides

11



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	
	Macrolide	Erythromycin	>64	
		Clarithromycin	>64	
		Azithromycin	>64	
	Azolide	Telithromycin	>64	
	Ketolide	Clindamycin	>64	
	Lincosamide	Quinupristin-dalfopristin	1	
	Streptogramin			
	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 ?



Tenover et al AAC (2004) 48:275-80

29-Oct-09

FARM2129 - Glycopeptides

12



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

Limitation
pour l'usage
dans les méningites

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

29-Oct-09

FARM2129 - Glycopeptides

13

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)

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

29-Oct-09

FARM2129 - Glycopeptides

14

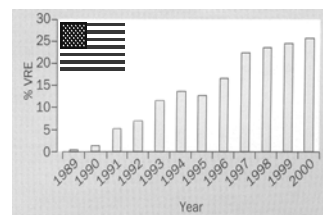
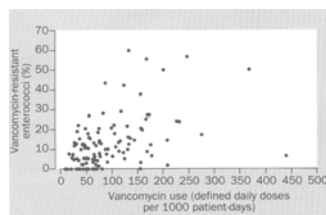


Indications cliniques

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

29-Oct-09

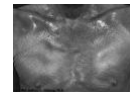
FARM2129 - Glycopeptides

15



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



29-Oct-09

FARM2129 - Glycopeptides

16