

GLYCOPEPTIDES

Enseignant : F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2007-2008

Un peu d'histoire

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

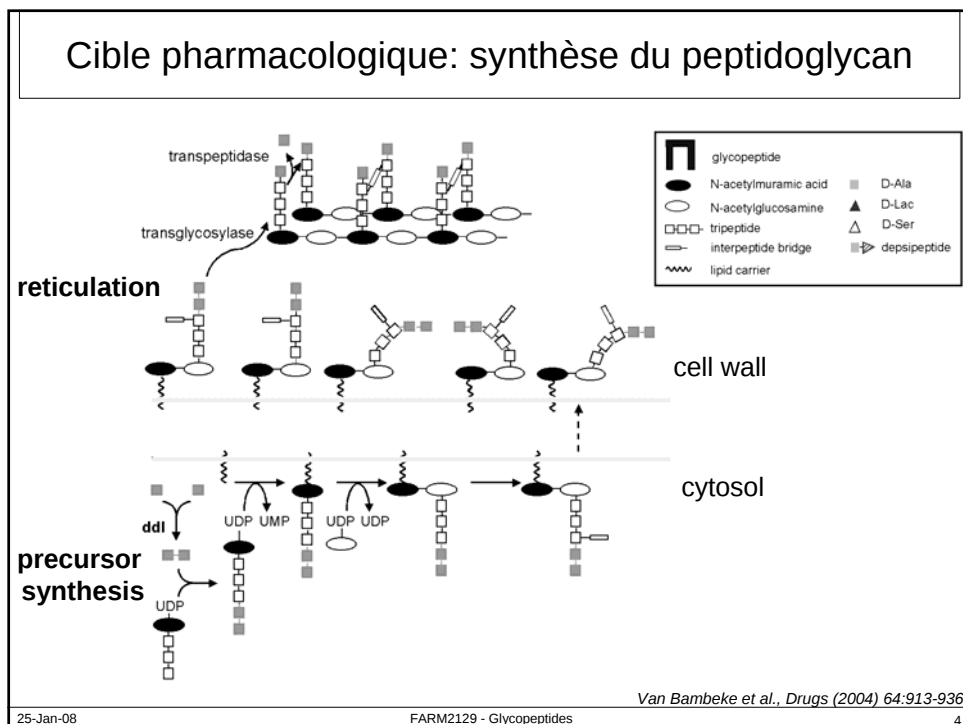
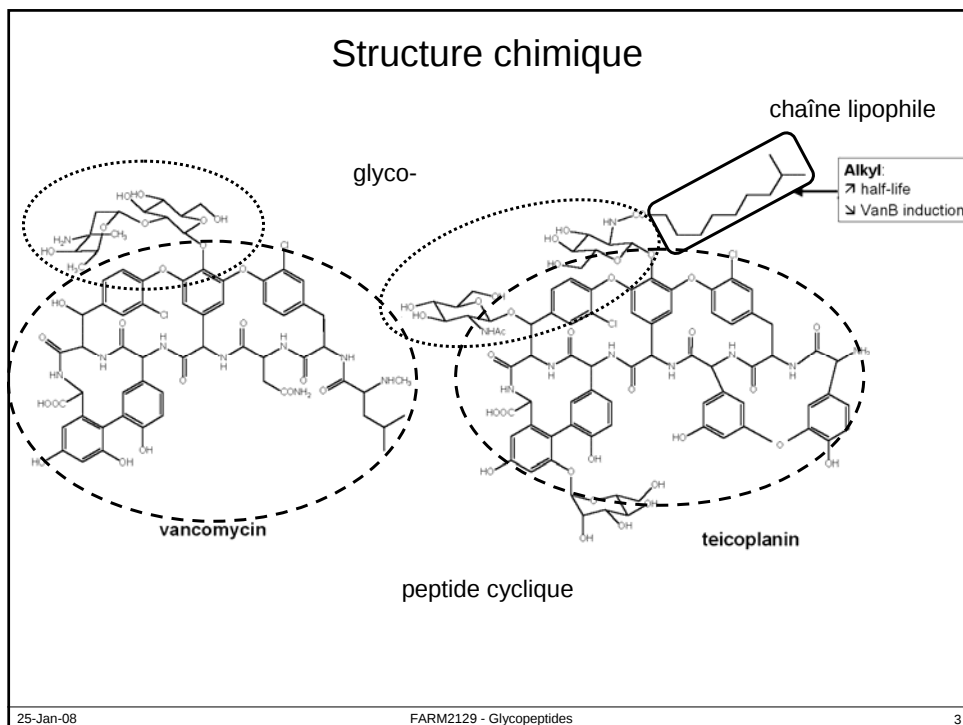


~ 1985 :
Usage clinique intensif aux USA
(infections Gram(+)) - décontamination digestive

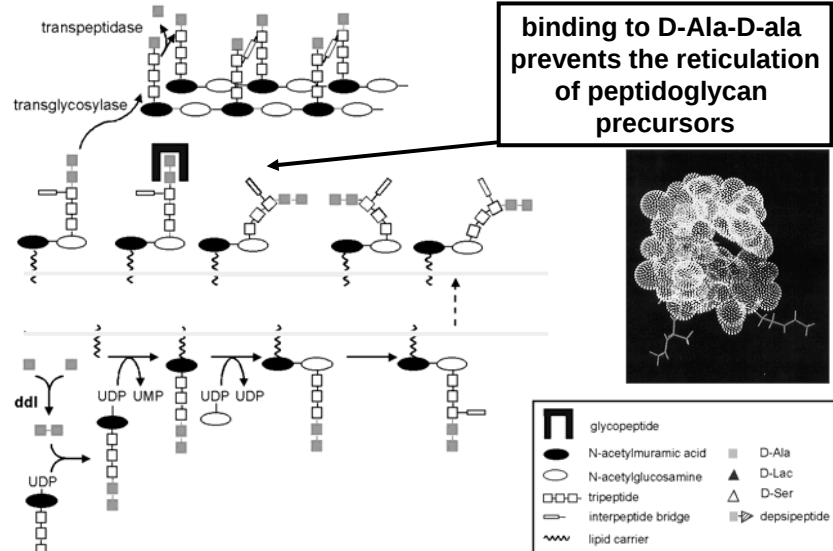
Problème:

- 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



Glycopeptides: mode d'action



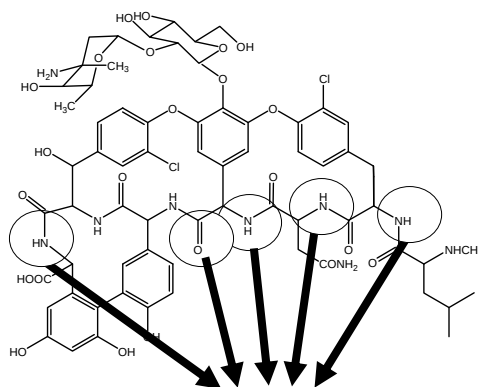
Van Bambeke et al., *Drugs* (2004) 64:913-936

25-Jan-08

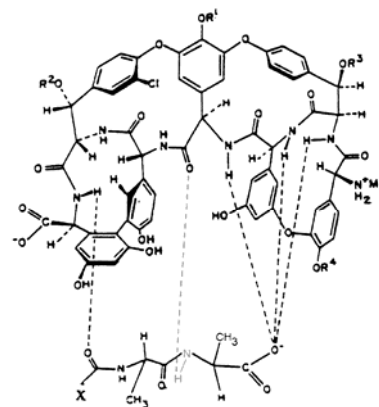
FARM2129 - Glycopeptides

5

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



binding to D-Ala-D-Ala



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

25-Jan-08

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*

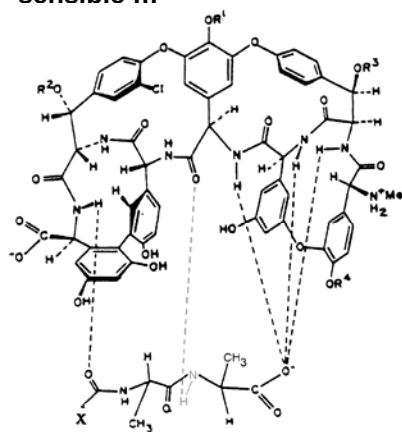
25-Jan-08

FARM2129 - Glycopeptides

7

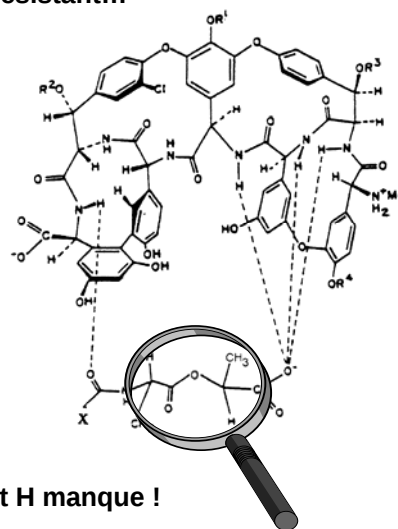
Résistance chez les entérocoques : modification de la cible

sensible ...



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

resistant...



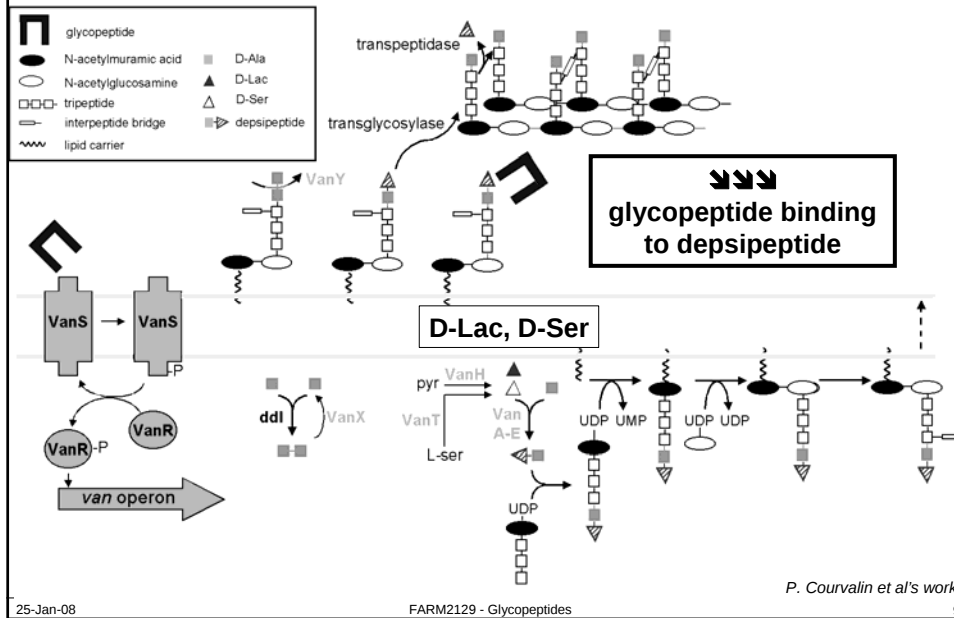
1 pont H manque !

25-Jan-08

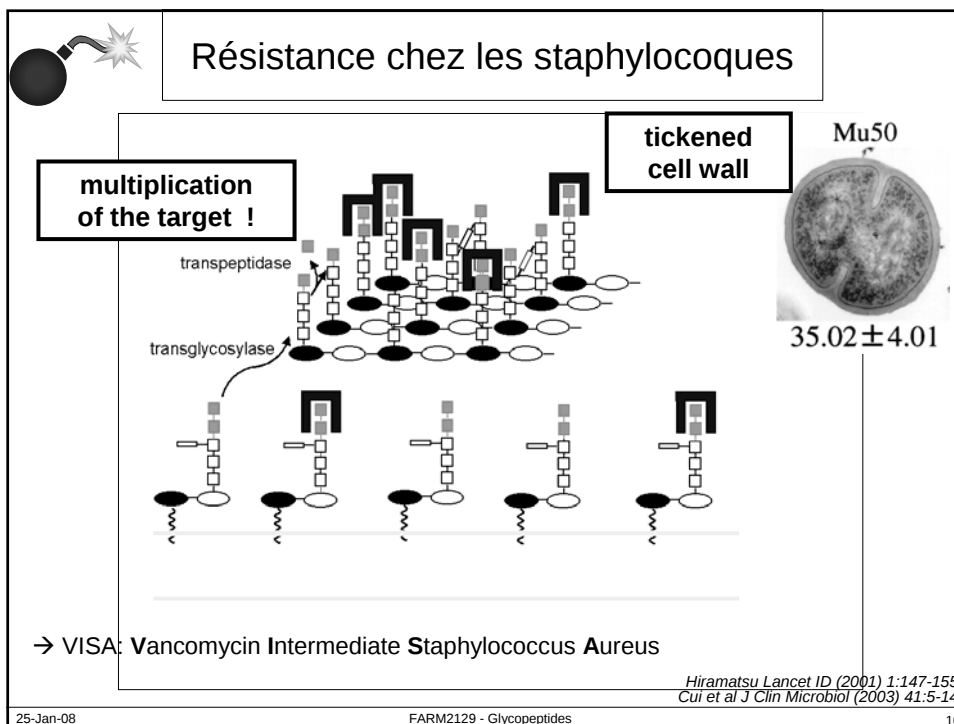
FARM2129 - Glycopeptides

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*

25-Jan-08

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
Cell membrane Ribosome	Lipopeptide	Meropenem	16
		Daptomycin	0.5
	Macrolide	Erythromycin	>64
		Clarithromycin	>64
	Azolide	Azithromycin	>64
		Telithromycin	>64
	Ketolide	Clindamycin	>64
		Quinupristin-dalfopristin	1
	Lincosamide	Kanamycin	>64
		Gentamicin	64
		Tobramycin	>64
		Amikacin	32
	Streptogramin	Tetracycline	64
		Minocycline	0.12
Topoisomerase	Aminoglycoside	Tigecycline	0.12
		Linezolid	1
	Glycylcycline	Ciprofloxacin	>64
		Levofloxacin	32
		Moxifloxacin	4
RNA polymerase Folic acid metabolism	Quinolone	Rifampin	≤0.06
		Trimethoprim-sulfamethoxazole	0.25

Résistant à quasi
tous les antibiotiques
d'usage courant !



Que faire ?



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

25-Jan-08

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

25-Jan-08

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

25-Jan-08

FARM2129 - Glycopeptides

14

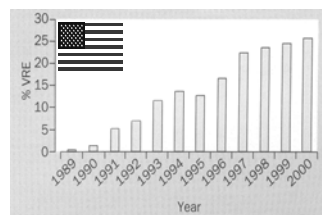
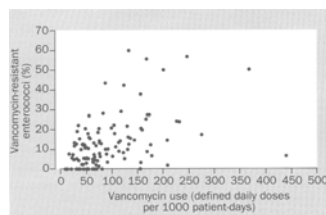


Indications cliniques

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

25-Jan-08

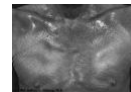
FARM2129 - Glycopeptides

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



25-Jan-08

FARM2129 - Glycopeptides

16