

GLYCOPEPTIDES

Enseignant : F. Van Bambeke

FARM2233 – année 2012-2013

15-Sep-12

FARM2233 - Glycopeptides

1

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 :

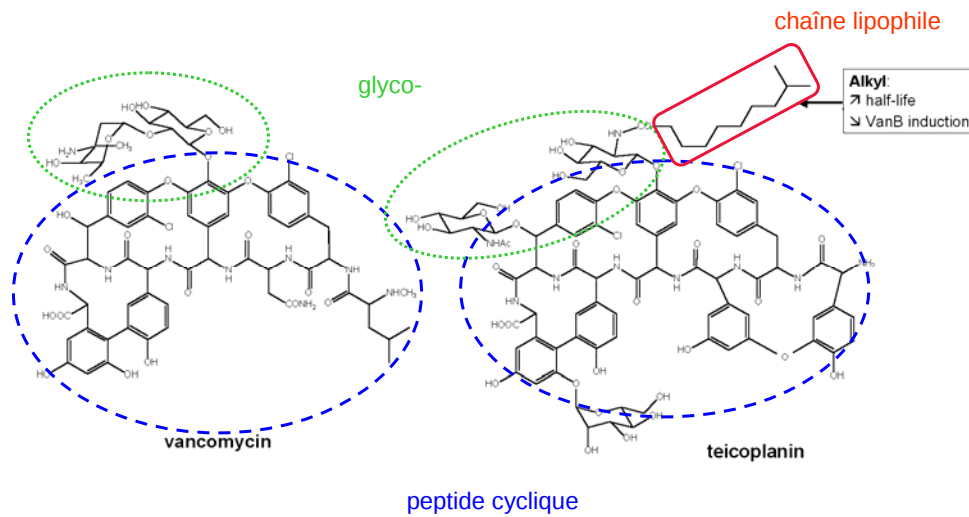
Découverte de la teicoplanine, une autre molécule naturelle
avec un meilleur profil pharmacocinétique, utilisée uniquement
en Europe

15-Sep-12

FARM2233 - Glycopeptides

2

Structure chimique

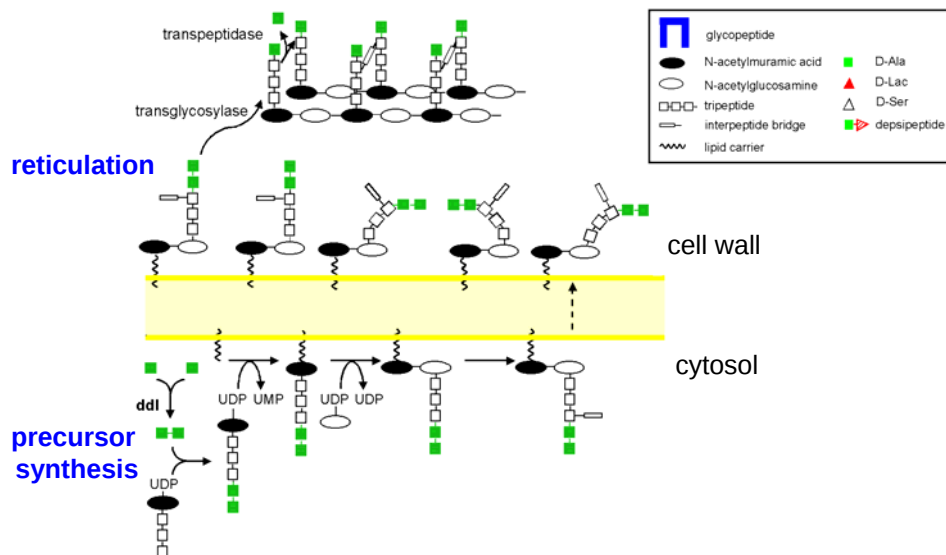


15-Sep-12

FARM2233 - Glycopeptides

3

Cible pharmacologique: synthèse du peptidoglycan



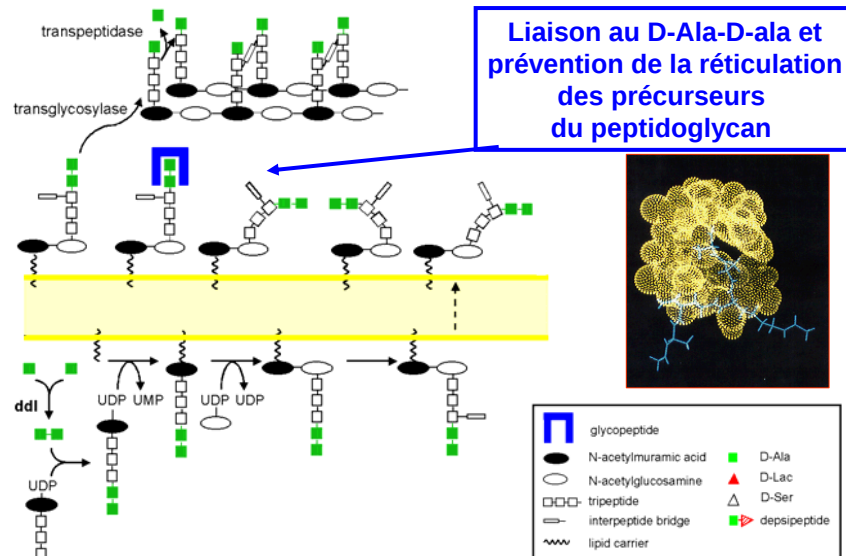
Van Bambeke et al., *Drugs* (2004) 64:913-936

15-Sep-12

FARM2233 - Glycopeptides

4

Glycopeptides: mode d'action



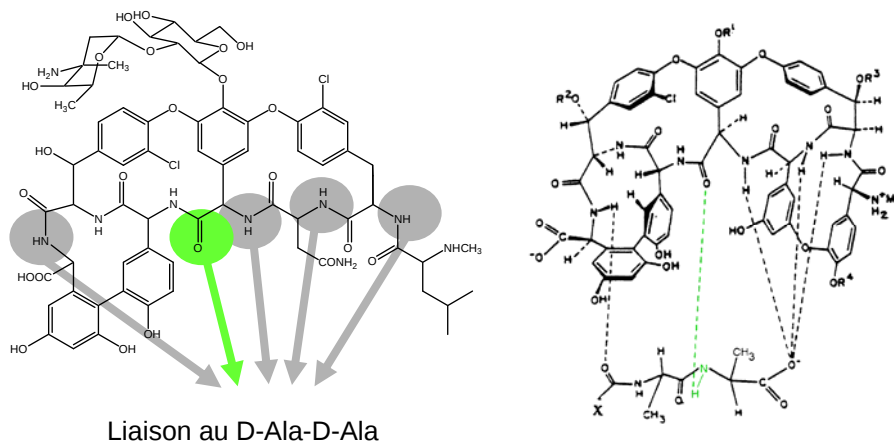
15-Sep-12

FARM2233 - Glycopeptides

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

5

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



15-Sep-12

FARM2233 - Glycopeptides

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

6

Spectre d'activité

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

→ spectre limité aux bactéries à Gram-positif

- Staphylocoques



- Entérocoques

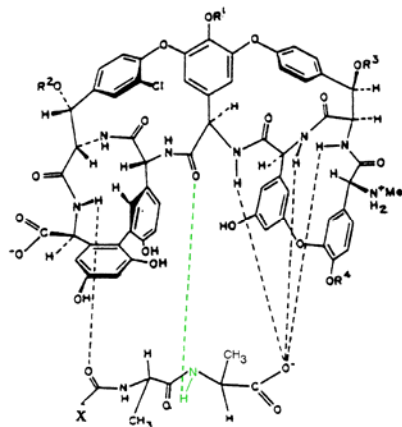


- *Clostridium difficile*

Résistance commence
à se développer,
surtout aux USA

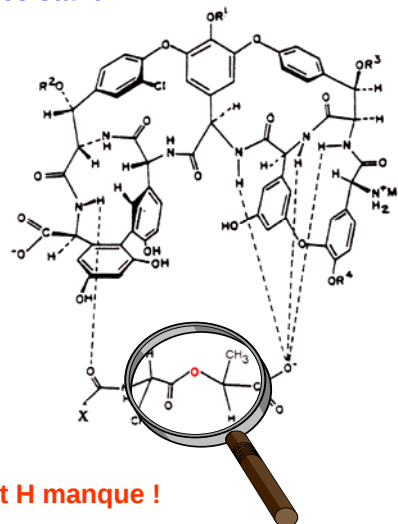
Résistance chez les entérocoques : modification de la cible

sensible ...



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

resistant...



1 pont H manque !

P. Courvalin et al's work

10



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*

15-Sep-12

FARM2233 - 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
		Azithromycin	>64
	Azolide	Telithromycin	>64
		Clindamycin	>64
	Ketolide	Clindamycin	>64
		Quinupristin-dalfopristin	1
	Streptogramin	Kanamycin	>64
		Gentamicin	64
		Tobramycin	>64
		Amikacin	32
	Aminoglycoside	Tetracycline	64
		Minocycline	0.12
Topoisomerase	Tetracycline	Tigecycline	0.12
		Linezolid	1
	Glycylcycline	Ciprofloxacin	>64
		Levofloxacin	32
	Oxazolidinone	Moxifloxacin	4
		Quinolone	
RNA polymerase Folic acid metabolism	Rifampicin	Rifampin	≤0.06
		Trimethoprim-sulfamethoxazole	0.25

Résistant à quasi
tous les antibiotiques
d'usage courant !



Que faire ?



15-Sep-12

FARM2233 - Glycopeptides

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

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

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)

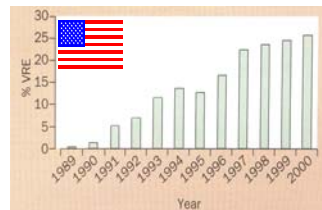
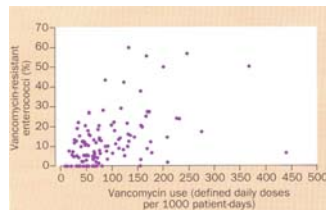


Indications cliniques

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

