

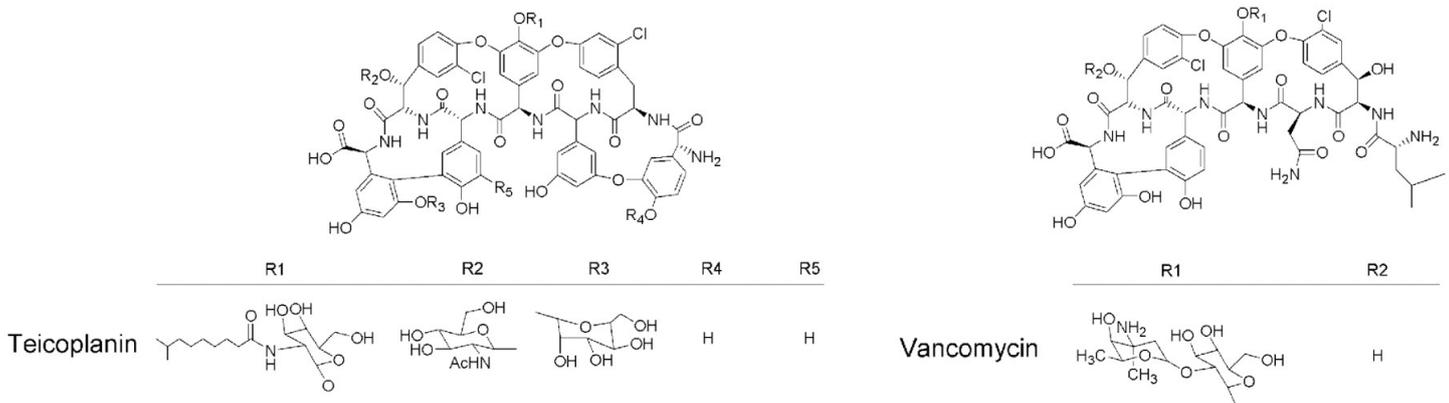
Les glycopeptides

- Structures peptidiques : se sont des enchaînements d'acides aminés
- Les glycopeptides sont des antibiotiques naturels découverts dans les années 50 : issus de la fermentation de *Streptomyces* pour la Vancomycine et d'*Actinoplanes* pour la Teicoplanine
- Ils inhibent la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne
- Ne peuvent pas traverser la paroi des GRAM négatif : donc inactifs (résistance naturelle)
- Ils ont donc un spectre anti-Gram + aérobies et anaérobies et sont utilisés essentiellement contre les Staphylocoques.
- utilisés à cause des nouvelles résistances à la pénicilline.
- Ils sont d'un intérêt majeur car encore peu affectés par la résistance aux **Staphylocoques** et aux **Pneumocoques**, même si depuis la fin des années 80, on observe l'émergence de la résistance et une diffusion à d'autres germes notamment les entérocoques.
- Inscrits à la liste 1, utilisés principalement à l'hôpital et **exclusivement par voie parentérale**
- 2 produits :

Vancomycine **VANCOCINE®** et Teicoplanine **TARGOCID®**

1. Structure chimique

- Les glycopeptides sont constitués d'un squelette peptidique de 7 aa nommé aglycone
- Ils diffèrent par la nature des aa, le nombre, la situation et la nature des résidus sucrés qui les substituent
- La teicoplanine présente l'originalité de porter un résidu acyl (AG)
- La configuration spatiale en « gant de base-ball » permet la fixation à leur cible et un encombrement stérique bloquant la synthèse du peptidoglycane.



2. Mécanisme d'action

- Action bactéricide lente temps-dépendant
- Les glycopeptides traversent la paroi bactérienne des G+ jusqu'à sa partie interne et se fixent spécifiquement sur le di-peptide D-Ala D-Ala terminal du pentasaccharide, précurseur de la synthèse du peptidoglycane.
- Par inhibition des dernières étapes de la synthèse du peptidoglycane de la paroi des bactéries à Gram positif en phase de multiplication :
 - o fixation sur le dipeptide D-ala D-ala
 - o Action par encombrement stérique

- Inhibition de la transpeptidation et de la transglycosylation

3. Spectre antibactérien

Il est étroit, limité aux **germes Gram +**

Il est actif sur l'ensemble des G+ à l'exception des Nocardia, Lactobacilles et de *Listeria monocytogenes*

- **Cocci Gram+ :**
 - Staphylocoques blanc ou dorés, meti-S ou meti-R
 - Streptocoques
 - Entérocoque
 - Pneumocoque
- **Bacille Gram + :**
 - Bacillus anthracis,
 - Corynebacterium
 - Listeria
- **Anaérobie Gram + :**
 - Clostridium difficile

4. Mécanismes de résistance

- Résistance naturelle :

Liée à une imperméabilité de leur paroi : aucune activité sur les Gram - (macromolécules trop grosses pour passer à travers les porines), les Mycobactéries, les Chlamydiae et les Mycoplasmes.

- Résistances acquises :

Elles sont encore rares en France

Staphylocoques *S. aureus*

VRSA : SA **résistants** à la vancomycine

- acquisition de l'opéron vanA des Enterocoques
- 5 souches isolées aux USA
- R+ à la teicoplanine

VISA et GISA : SA **intermédiaires** à la vancomycine ou aux glycopeptides

- mécanisme complexe : paroi épaissie, réorganisation du métabolisme du peptidoglycane, empêchant l'accès des glycopeptides à sa cible D-Ala-D-Ala
- rares souches, au Japon et aux USA

Entérocoques :

⇒ Entérocoques résistants à la vancomycine : **VRE**

- Mécanisme plasmidique ou chromosomique : **modification de la cible**
- nombreuses formes différentes VanA, B, C, D, E, G... Z
- R qui peut être :

- ⇒ **inductible dissociée** (VanB, VanC : vancomycine R, teicoplanine S) : R de faible niveau +
- ⇒ **constitutive** (VanD, VanA : vancomycine et teicoplanine R) : R de haut niveau

- Modification du précurseur du peptidoglycane : DAla-DAla **DAla- «autre aa»**
⇒ diminution de la fixation des glycopeptides à leur cible naturelle D-Ala-D-Ala
- Plus fréquent qu'avec le staphylocoque (50% aux USA)
- Transmission nosocomiale

VanA

- C'est un précurseur du peptidoglycane : **DAla-DLactate**
- il procure une résistance **croisée vancomycine et teicoplanine**
- Risque écologique majeur : transfert de la résistance van A des ERV aux SARM
- Sa prévalence est élevée aux USA +++ (30-50%), rare en France : < 2%, mais > 10% : Portugal, Italie, Grèce, Irlande

VanC

- C'est un précurseur du peptidoglycane : **D-Ala-D-Ser**
- Il entraîne une diminution de la fixation de la vancomycine à sa cible naturelle D-Ala-D-Ala
- Il procure une résistance à la vancomycine mais **sensibilité conservée à la teicoplanine**

- Cas particulier des nouveaux glycopeptides :

Oritavancine / Télavancine

Conservent une bonne activité sur les VRE et les staphylocoques intermédiaires ou résistants aux glycopeptides (VRSA et VISA)

Dalbavancine

Conserve une bonne activité sur les staphylocoques intermédiaires aux glycopeptides (GISA), pas mieux que teicoplanine vis-à-vis des VRE

Ramoplanine

Actif sur C. difficile et VRE

5. Pharmacocinétique

- molécules hydrophiles : donc non résorbées par la muqueuse digestive → uniquement par voie parentérale.
- Vancomycine en IV et Teicoplanine en IV ou IM++
- liaison aux PP : faible pour la Vancomycine mais forte pour le teicoplanine.
- La Vancomycine est surtout distribuée au niveau des liquides biologiques avec des concentrations bactéricides(pleural, synovial, péricarde, péritoine...), peu dans les tissus
- tandis que Teicoplanine a une meilleur diffusion dans les tissus moins accessibles (peau, os, reins, poumons, leucocytes+++...).
- Leur diffusion est mauvaise dans le LCR (sauf si inflammation pour la Vancomycine)
- La demi vie de la V est de 6h alors que celle de la T est de 70h
- Elimination rénale, pratiquement sans transformation métabolique

	Vancomycine	Teicoplanine
Absorption	PO : nulle IM : nécrosante, non utilisée IV : perfusion lente, 1 à 2h	PO : nulle IM : 90 %, bonne tolérance IV : perfusion de 30 min
Liaison à l'Albumine	30 à 60 %	90 %
t 1/2	6 à 8 heures	30 à 70 heures
Distribution	Vd : 0,4 à 0,9 L/kg Diffusion faible sauf dans le rein, le myocarde, le poumon, les articulations, le LCR (15% en cas de méningite)	Vd : 0,3 à 1 L/kg Bonne diffusion sauf dans le LCR
Elimination	Urines : 80-90% sous forme active	Urines : 98%
Remarques	Forte variation inter-individuelle nécessitant la surveillance des concentrations sanguines	Stockage tissulaire nécessitant l'utilisation d'une dose de charge initiale

6. Indications

- On utilisera toujours en premier lieu la vancomycine.
- La teicoplanine n'est réservée que dans le cas où l'administration de vanco n'est pas possible.
- Elles sont restreintes à cause de l'intolérance
- Ils sont réservés aux infections sévères, ils ont un spectre étroit ciblé sur les G+

6.1 Vancomycine

Infection à staphylocoques

- si germe résistant à la méticilline
- si allergie aux bêtalactamines

localisation infectieuse : endovasculaire, pleuro-plumonaire, parties molles, os, SNC (en association), rénales et urinaires

Infection à streptocoques (Pneumocoque, Entérocoque, autres...)

- si allergie aux bêta-lactamines
- si germe résistant à la pénicilline
- méningite à Pneumocoque grave ou dans un contexte de risque de sensibilité diminuée à la pénicilline

Agranulocytose fébrile

- ⇒ si forte suspicion d'infection à **staphylocoque** (si suspicion d'une porte d'entrée cutanée) à J3 d'un échec de traitement par bêta-lactamines + aminosides

Endocardite infectieuse

En prophylaxie : en cas d'allergie aux bêta-lactamines

En traitement :

- si allergie aux bêtalactamines
- si germe résistant

Colite pseudo-membraneuse à *C. difficile*

⇒ en cas d'inefficacité du métronidazole uniquement, **par voie orale** sur avis spécialisé

Traitement local des infections de cathéters

⇒ cathéter de dialyse péritonéale, d'hémodialyse, de chambre implantable

Prophylaxie des infections post-opératoires (site opératoire)

- chirurgies à risque staphylococcique (chirurgie cardiaque, vasculaire, orthopédique, neurochirurgie)
- si le risque d'infection à Staphylocoque résistant à la méthicilline est accru (reprise chirurgicale précoce surtout)
- si allergie aux bêtalactamines

EN RÉSUMÉ :**• En probabiliste :**

- Méningites avec suspicion de Pneumococque résistant à la pénicilline (ATCD d'otite récente, neurochir...) en assoc avec une C3G (Céfotaxime)
- Infection menaçant le pronostic vital en assoc avec une B-Lactamine et un Aminoside : syndrome septique chez le neutropénique, pneumonie et nosocomiale tardive, péritonite nosocomiale

• En curatif :

- Infections à Staphylocoque méti-R
 - VANCOCINE® : 30 mg/kg/j en 4 perfusions lentes ou perfusion continue
 - TARGOCID® : 6 mg/kg/12h pdt 2 jours et demi puis 6 mg/kg/j
- Infections à Streptocoque (γ compris pneumocoque et entérocoque) en cas d'allergie ou de résistance aux B-L
- Corynébactéries et bacillus pathogènes péni-R
- Colite pseudo-membraneuse à Clostridium difficile (125 mg PO toutes les 6h pdt 5 à 10j)

• En prophylaxie :

- Ré-intervention en chirurgie cardiaque, orthopédique ou neurochir sur un patient suspect de colonisation à Staph méti-R ou en cas d'allergie aux B-L
- Décontamination digestive avant aplasie induite par les anti-cancéreux, en assoc avec la Polymyxine et la Nystatine

6.2 Teicoplanine

- Mêmes indications que vancomycine
- La teicoplanine est moins active sur les SGN (CMI plus élevées) et n'a pas d'indication dans les méningites.

⇒ **Préférée en cas de :**

- Insuffisance rénale
- les infections streptococciques (CMI plus basse)
- Effets secondaires à la vancomycine,
- en relais de la Vanco pour le ttt au long cours et ambulatoire des infections ostéo-articulaires.
- Traitement prolongé : traitement ambulatoire plus aisé et préservation du capital veineux

⇒ utilisée en cas de R non croisée à la vancomycine

6.3 Nouveaux glycopeptides

Oritavancine : Infections compliquées peau et tissus mous (Etudes de phase III)
Bactériémies à SARM (Etude de phase II)

Télavancine : Infections compliquées de la peau et des tissus mous (Etudes de phase II)

Dalbavancine : Infections compliquées de la peau et des tissus mous (Etudes de phase II)

Ramoplanine : décontamination digestive si VRE ou colite à *C. difficile* (Etudes de phase III en cours, mais rechutes?)

Synergie :

Effet synergique recherché pour le traitement des infections (graves) à

- **SARM avec :**

- fluoroquinolones (peu documenté)
- gentamycine (tjs en association)
- rifampicine
- fosfomycine
- acide fucidique

- **Streptocoques dont Entérocoques**

Il est nécessaire pour obtenir un effet bactéricide d'associer un inhibiteur de la synthèse de la paroi comme les bêta-lactamine (**amoxicilline+++**, mais résistance acquise de *E. faecium*) ou un glycopeptide et un aminoside.

7. Effets indésirables

- **Intolérance locale** : pour la Vancomycine :
 - Nécroses tissulaires si administration par voie IM
 - Phlébite au sur la veine de perfusion +++
- **Hypersensibilité** : car ce sont des aa (peptides)

- **Réactions anaphylactoides** : « Red man syndrome » ou syndrome de l'homme rouge
 - si injection trop rapide
 - Surtout avec la vancomycine (20%), diminué par la perfusion lente ou ATARAX®
 - Érythème sur la face, le cou et la partie supérieure du tronc (flush cutané du cou et des épaules)
 - Prurit, douleurs musculaires pulsatiles du cou et du dos, Angoisse
 - Par activation directe des mastocytes
- Fièvre, urticaire, éruption maculeuse
- Bronchospasme (Téico)
- **Collapsus tensionnel avec arrêt cardiaque** → si injection trop rapide
- **Néphrotoxicité réversible**
 - pas de néphrotoxicité intrinsèque
 - pas de risque si C résiduelle < 30 mg/l
 - Risques si :
 - IR préalable
 - produits néphrotoxiques associés
 - traitement prolongé
 - rare en monothérapie mais potentialise la néphrotoxicité des aminosides, amphotericin B et Ciclosporine
 - Vanco > Téico
 - Prévenu par hydratation suffisante
- **Ototoxicité**
 - prédominance cochléaire
 - acouphènes, hypoacousie
 - peu réversible
 - Concentration dépendante, rare si C résiduelle < 30 mg/l et liée à la durée du ttt
 - rare en l'absence de facteurs surajoutés (aminosides), plus rare pour la Teico
- **Neutropénie réversible** → Surtout avec la vancomycine
- **Toxicité veineuse locale**
 - Vanco : diminuée par un temps de perfusion long et une dilution suffisante
 - Téricoplanine : moins fréquente (<3%)
 - Douleur, Abscès
- **Hépatotoxicité**
 - Téricoplanine
 - Augmentation des transaminases

Nouveaux glycopeptides :

- **Dalbavancine** : Fièvre, céphalées, nausées, candidoses buccales, diarrhée, constipation
- **Télavancine** : Perturbations du goût, céphalées, nausées, réactions au site d'injection, vertiges
- **Oritavancine** : Céphalées, nausées, insomnies, veinotoxicité

Comparaison Teicoplanine vs. Vancomycine

Spectre d'activité

- Teicoplanine plus active que vancomycine sur les Entérocoques
- Teicoplanine moins active que vancomycine sur les SCN

Pharmacocinétique

- Liaison protéique importante pour la teicoplanine : risque d'IAM
- Demi-vie d'élimination + longue pour la téicoplanine : 1 administration /j possible
- Diffusion un peu meilleure que la vancomycine dans l'os

Effets indésirables

- globalement téicoplanine < vancomycine
- réactions allergiques décrites
- red man syndrome exceptionnel
- néphrotoxicité et ototoxicité rares

8. Précautions d'emploi

- Si surdité préexistante
- Adaptation de la posologie si insuffisance rénale (pas pout T)
- Grossesse
- Hypersensibilité
- Surveiller les médicaments néphrotoxiques si traitement par Vancomycine.

9. Alternative aux glycopeptides dans le ttt des SARM et VRE

Sensibilité à la Gentamicine

La sensibilité retrouvée à la gentamicine permet d'associer ce produit à la vancomycine. C'est une attitude extrêmement répandue en France.

Nouveaux produits

Nous disposons de nouveaux produits actifs contre le SARM, déjà commercialisés ou en voie de commercialisation en France.

Pour la grande majorité, ces produits ne sont actifs que sur les cocci à Gram positif, en particulier les SARM, les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), et même les rares « GISA » ou éventuels futurs « VRSA » (cinq souches au monde actuellement).

Nom commercial	DCI	Famille	SARM	GISA/VRSA	ERV	Non actif sur
Synercid®	Dalfopristine - quinupristine	Synergistines	+	+	+	BGN
Zivoxyl®	Linézolide	Oxazolidinone	+	+	+	BGN
Cubicin®	Daptomycine	lipopeptide	+	+	+	BGN
Tigacyl®	Tigecycline	Glycylcycline (~ tétracycline)	+	+	+	<i>Pseudomonas</i> <i>Proteus</i>