

Glycopeptides

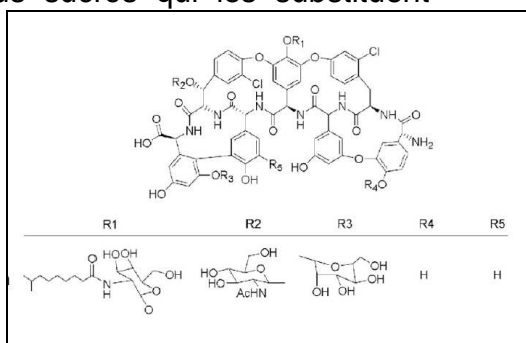
Auteurs : **N. Bourgeois-Nicolaos**, **X Bertrand**

Introduction

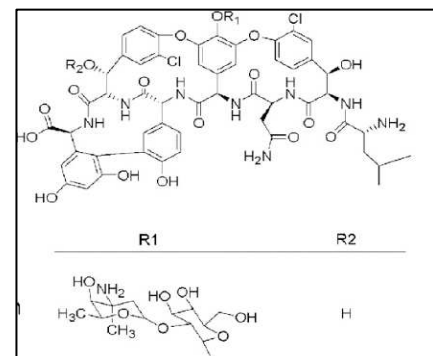
- Deux glycopeptides sont disponibles actuellement :
Vancomycine et **Teicoplanine**
- Antibiotiques naturels issus de la fermentation de *Streptomyces* pour la vancomycine et d'*Actinoplanes* pour la teicoplanine
- Les glycopeptides sont le **traitement de référence des infections graves à staphylocoques résistants à la méticilline**.
- Exclusivement utilisés **par voie parentérale** sauf dans le traitement des colites à *Clostridium difficile* où la vancomycine est utilisée par voie orale

Structure chimique

- Les glycopeptides sont constitués d'un squelette **peptidique de 7 acides-aminés**.
- Ils diffèrent par la nature des acides aminés, le nombre, la situation et la nature des résidus sucrés qui les substituent



Teicoplanine



Vancomycine

Pharmacocinétique

- Diffusion : variable dans le LCR lorsque les méninges sont inflammatoires ;
- dans l'os, supériorité de la teicoplanine par rapport à la vancomycine.
- 1/2 vie : 6 heures, variable, notamment en fonction de l'âge et du degré de l'insuffisance rénale.
- Elimination rénale sans métabolisation

Mode d'administration

- Voie IV, 2 à 4 perfusions d'une heure/jour ou perfusion continue après dose de charge
Concentrations sériques souhaitées : 15 à 30 mg/ml en résiduel
- Adaptation selon les dosages sériques chez l'insuffisant rénal

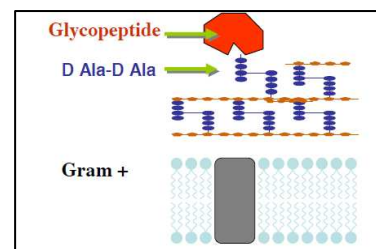
Effets indésirables

- Veinite
- **Néphrotoxicité** rare mais majorée en cas d'association à un aminoside, l'amphotéricine B ou la ciclosporine => surveiller la fonction rénale
- Ototoxicité possible => faire régulièrement un audiogramme.

Mécanisme d'action

• Les glycopeptides sont des **inhibiteurs** du composant principal de **la paroi bactérienne, le peptidoglycane**

- Fixation sur le dipeptide terminal D-ALA-D-ALA
- Encombrement stérique
- Inhibition des carboxypeptidases et des transpeptidases
- Activité bactéricide lente et temps-dépendante



Spectre d'activité

• Spectre étroit, limité aux **bactéries à Gram positif**

- Cocci à Gram positif :
 - *Staphylococcus aureus* sensible et résistant à la méticilline
 - *Streptococcus agalactiae* (Streptocoque du groupe B)
 - *Streptococcus pyogenes* (Streptocoque du groupe A)
 - *Streptococcus pneumoniae*
- Bacille à Gram positif :
 - *Listeria monocytogenes*
- Anaérobie à Gram positif :
 - *Clostridium difficile*

Mécanisme de résistance

Résistance naturelle

- Imperméabilité de leur paroi bactérienne : aucune activité sur les bactéries à Gram négatif, les Mycobactéries, les Chlamydiae
- Présence de précurseur du peptidoglycane faible affinité à la vancomycine (Dala-D Ser : phénotype VanC) : *Enterococcus gallinarum* ou *Enterococcus casseliflavus*

Résistance acquise

- **Modification de la cible des glycopeptides :**

Modification du précurseur du peptidoglycane : DAla-DAla en DAla «autre aa»

⇒ diminution de la fixation des glycopeptides à leur cible naturelle DAla-DAla

Nombreuses formes différentes Van A, B, D...

Résistance souvent plasmidique ou chromosomique, inductible ou constitutif

VanA : résistance croisée à la vancomycine et Teicoplanine

Van B : résistance uniquement à la vancomycine

Surtout chez les entérocoques, rares souches de *S. aureus*

Responsable d'épidémies nosocomiales

Bactérie multi-résistante (BMR)

- **Modification de la paroi bactérienne**

- mécanisme complexe : paroi épaissie, réorganisation du métabolisme du peptidoglycane, empêchant l'accès des glycopeptides à sa cible D-Ala-D-Ala

- Chez *S. aureus* (VISA, GISA).