

<http://www.outcomerea.org/upl/glycopeptides-durpi2004.pdf>

Les glycopeptides

Dr Jean-François TIMSIT
Réanimation médicale et infectieuse
Hôpital Bichat- Paris



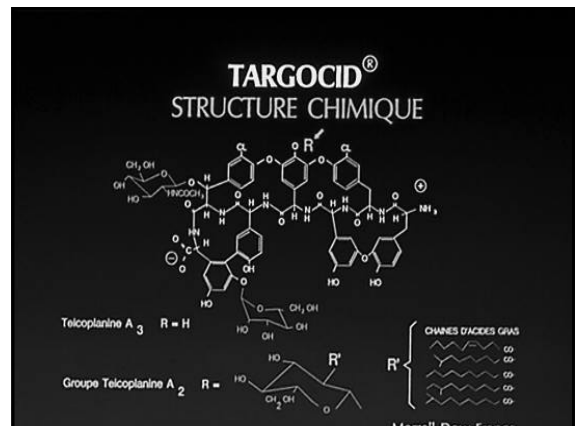
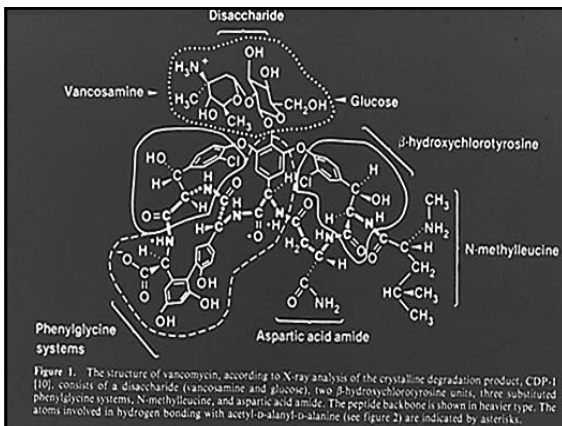
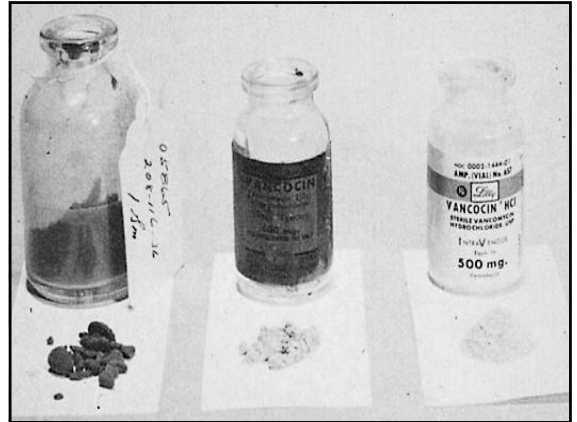
GRUPE HOSPITALIER
BICHAT-CLAUDE BERNARD

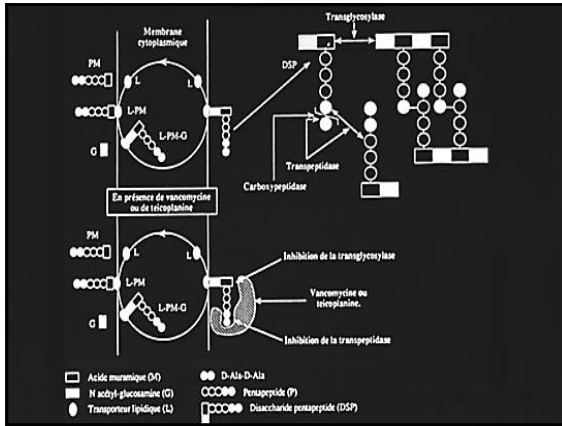
Mots clé

- Vancomycine, teicoplanine
- Inhibe la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne des Gram +
- Bactéricide lente temps dépendante
- Diffusion médiocre
- Concentration sérique difficile à prévoir: Dosages++
- Emergence récente de résistance (VRE, VRSA) et de diminution de sensibilité (GISA)
 - Optimiser l'utilisation

Les grandes dates

- Découverte de la vancomycine: 1956 (cultures de *Streptomyces orientalis*)
- Commercialisée en 1959 (*S. aureus* Péri R)
- « Abandon » provisoire: toxicité et découverte des Péri M et céphalosporines
- Fin des années 60-début des années 70: le SARM
- Fin des années 1970: vancomycine purifiée
- En 1988: la teicoplanine





Activité antibactérienne

- *S. aureus* (MS & MR), SCN (MS & MR)
- Streptocoques
- Entérocoques (Ampi S & Amp R)
- *S. pneumoniae* (compris souches I ou R aux β -lactamines)
- *Corynebacterium spp.*
- *Propionibacterium*
- *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*
- *L. monocytogenes*

Vancomycine: pharmacocinétique

Liaison protéique:	55%
Volume de distribution:	0,3-0,4 l/kg
Demi-vie d'élimination:	3-12h
Élimination rénale:	90%
Clairance rénale:	71 ml/min
Métabolisation dans l'organisme:	Non
Passage dans le LCR:	faible
Voie	IV > 1h ou en continu

Teicoplanine: pharmacocinétique

Liaison protéique:	95%
Volume de distribution:	0,6-1,2 l/kg
Demi-vie d'élimination:	70-100h
Élimination rénale:	90%
Clairance rénale:	6-12 ml/min
Passage dans le LCR:	Très faible
Voie	IVD, IM

Insuffisance rénale

	Vanco	Teico
Réduction si IR	+++	+++
Élimination par HD	Faible	Faible
Élimination par HDFV	Faible	Faible

Nécessité de dosages dans le sang !

Prédiction des concentrations

Chez les malades de réanimation, en hématologie:
prédiction difficile

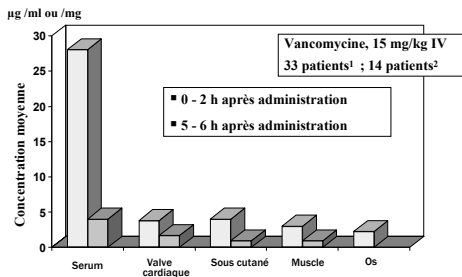
Risque de sous-dosage:

- Augmentation du VD
- Diminution de la T1/2

Risque de surdosage

- Insuffisance rénale

Pénétration tissulaire de vancomycine



¹Daschner et al, EJCMI, 1995; 14: S12-7; ²Graziani et al, AAC, 1988; 32: 1320-2

Diffusion tissulaire des glycopeptides

Organe	Vancomycine ⁴⁻⁶	Téicoplanine ⁷⁻⁹
Osseux	≤ 15 %	≤ 60 %
LCR	≤ 20 %	≤ 10 %
ELF	≤ 20 %	-
Muscle	~ 30 %	~ 40 %

1. Graziani 1988; 2. Matzke 1986; 3. Albanese 2000; 4. Georges 1997; 5. Lamer 1993; 6. Daschner 1987; 7. Wilson 2000; 8. Stahl 1987; 9. Frank 1997;

Effets secondaires des glycopeptides

- Vanco:
- Ototoxicité:
 - 53 cas anecdotique (36 en association avec aminosides) 3 méningites, furosemide?
- néphrotoxicité:
 - rare: association aminosides ou amphotericin B
 - Pas démontrée chez l'animal
 - *Cantu: CID 1994*: 167 cas dont 82 cas bien décrits
 - 41 association avec aminosides
 - 20 atypiques: (échec de traitement préalable, réactions néphrotoxiques peu classiques, insuffisance cardiaque ou moribond, ...)
 - 21 cas: pas de facteurs associés évidents
 - 18 pas d'info
 - monothérapie et pas d'autres facteurs: 3

Red man syndrome (*AAC 1990; 34:764*)

- Le plus souvent après administration rapide
 - Érythème cou et tronc, angoisse, dyspnée, prurit
 - hypotension, arrêt cardiaque
- Sévérité corrélée à l'aire sous la courbe de l'histamine plasmatique
- beaucoup plus rare au cours des perfusions prolongées
- Vancomycine surtout..
- Rarement croisée mais Quelques cas avec la téicoplanine

Vancomycine: posologies

1. Administration discontinue

- 30 mg/kg/j en 2 ou 3 perfusions d'une heure
- Selon concentrations résiduelles (fonction rénale, Vd):
 - Allongement de l'intervalle entre 2 administrations (→ plusieurs jours)
 - Augmentation des posologies (→ 60 mg/kg/j)

2. Administration continue

- Dose de charge: 15 mg/kg, puis 30 mg/kg/j et modifications en fonction des concentrations

Téicoplanine: posologies ?

Concentration rés.	15-20 mg/l	30-40 mg/l
	↓	↓
Dose de charge	6mg/kg/12h	6 ou 12 mg/kg/12h
Durée dose charge	3 jours	4 jours si 6mg/kg/12h 2 jours si 12 mg/kg/12h
Dose d'entretien	6mg/kg/j	12 mg/kg/j

Résistance aux glycopeptides

Résistance naturelle:

E. gallinarum, *casseliflavus* et *E. flavescens* (Van C)

Entérocoques:

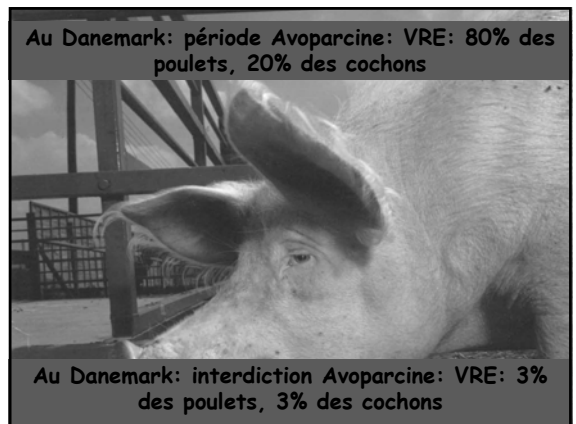
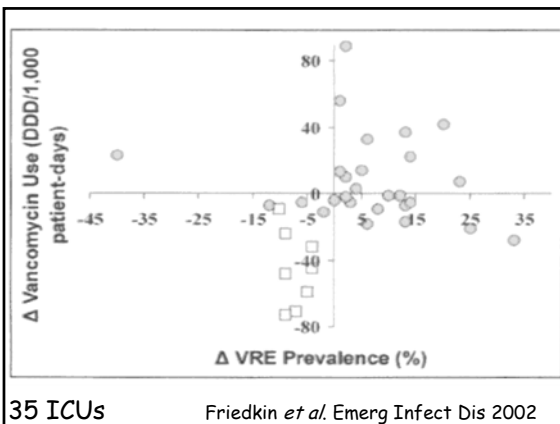
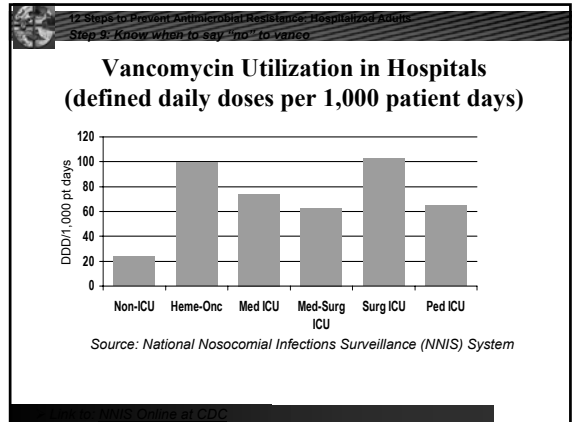
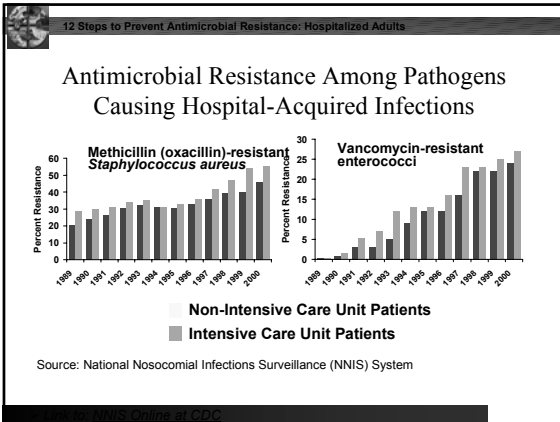
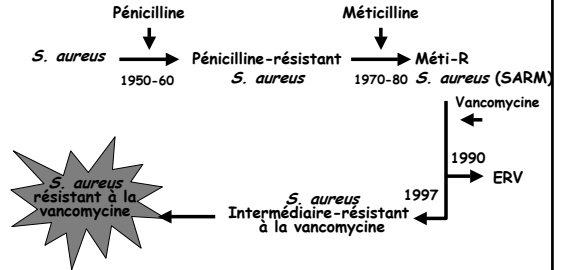
Modification de la cible (opérons Van A B) inducible

Staphylocoques dorés:

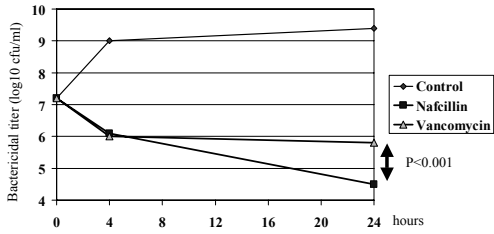
Emballement de la synthèse de la paroi (GISA)

VRSA (Van A: 2 cas publiés)

Évolution des résistances chez *S. aureus*



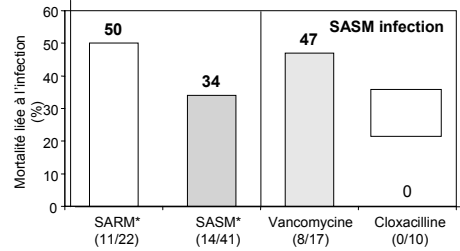
Moindre bactériémie de la vancomycine: Time-kill curves (MIC X 4)



Small PM et al – AAC 1990; 34:1227

Moindre efficacité de la vancomycine dans les infections à SARM

> 63 patients recevant un traitement efficace > 48 h
par vanco (n = 31 ; 17 SARM ; 20 SARM) ou cloxacilline (22 SARM)



Gonzalez C et al. Clin Infect Dis 1999; 29: 1171-1177.

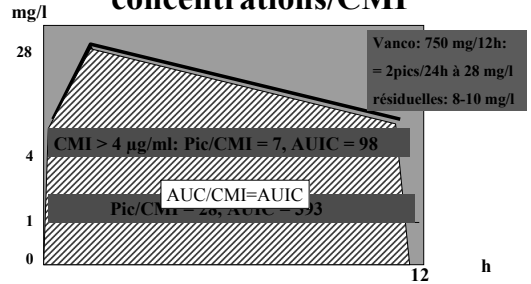
Bactériémie récidivante à *S. aureus* : Facteurs de risque

	Pas de récurrence (n = 271)	Rechute (n = 23)	OR	AOR
Présence de corps étranger*	56 (21 %)	19 (83 %)	18,2	16,9 [6,0-60]
Vancomycine*	145 (53 %)	19 (82 %)	4,1	3,5 [1,2-12,7]
Hémodialyse*	75 (27 %)	14 (61 %)	4,1	1,6
Diabète	63 (23 %)	7 (30 %)	1,4	-
SARM	85 (31 %)	7 (30 %)	1,0	-
Infection métastatique	79 (29 %)	6 (26 %)	0,9	-

*Interaction significative entre les 3 variables

Fowler et al, JID 1999; 179: 1157-61

Vancomycine: relation concentrations/CMI



D'après Schentag et al. CCM 2001

Vancomycine: AUC et SARM:

Extra-respiratoire: AUC > 125

Respiratoire:

Cut off: AUC₂₄

Guérison clinique

345

Eradication

866

Moise PA et al. Am J Health Syst Pharm 2000

Vancomycine dans le LBA

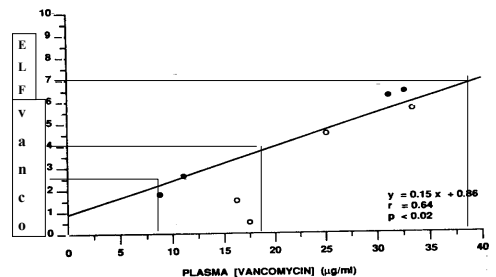


FIG. 1. Relationship between vancomycin concentrations in plasma and ELF. Symbols: ○, patients with albumin level in ELF of <3.4 mg/ml; ●, patients with albumin levels in ELF of ≥3.4 mg/ml.

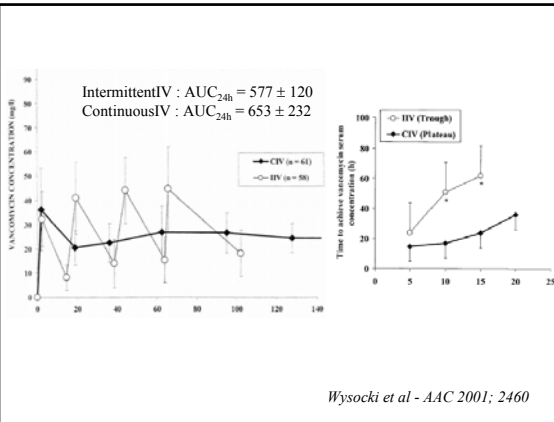
D'après Lamer et al AAC 1993

Vancomycine et PAVM à SARM : Objectifs de concentration

CMI (mg/l)	[C] pulmonaire (mg/l)	[C] sérique (mg/l)
0,5	1-2	7-15
1	2-4	15-30
2	4-8	30-60
4	8-16	60-120

Vancomycine en perfusion continue

- Rationnel
 - Obtenir des concentration sérique en permanence très au dessus de la CMI
 - Éviter des pics inutiles
 - Améliorer la diffusion dans certains sites (LCR, Os)
 - traitement des souches de moindre sensibilité à la vancomycine
- Dosages
 - OS: dans le sang: 34.3 (23-61 mg/l) (n=20)
 - Redon: 32 mg/l, os infecté: 38 (30-80), os traité 58(50-130), os sain 71 (45-130), tissu mou 55 (40-80) (Desplaces 97)
 - LCR: 11 adultes: 50-60 mg/kg/j sérum: 28 + 7 mg/l, LCR 11 +4 mg/l (Albanèse 94, Martin 2000)
- Efficacité
 - identique en réanimation, durée médiane de bactériémie plus courte (Wysocki JAC 95, AAC 2001)
 - Os
 - Neutropénique: 1/2 vie plus courte de la vanco



Mono ou bithérapie?

• Synergie:

Associations	SDMS	SDMR
BL + AG	Syn	Syn (hétérogènes)
BL + FQ	Ad/Ind	
BL + Fosfo	Syn	Syn
G + fosfo	Syn/ad*	Syn/ad*
G + Fuci	Ind/antag*	Ind/antag*
G + RMP	Ind /antag*	Ind /antag*
G + Cef/CTX	Syn	Syn
G + FQ	Ind/syn	Ind/syn
FQ + RMP	Antag/ind*	

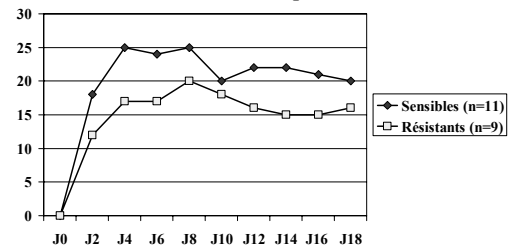
(*) diffusion tissulaire

Mono ou bithérapie?

- Améliorer l'antibiothérapie au site de l'infection
 - Os, LCR
 - Posologies élevées
- Éviter l'émergence de mutants résistants
 - (surtout SDMR pour la molécule associée)

Pas de preuve clinique de l'augmentation de l'efficacité d'une association par rapport à une monothérapie

Acquisitions de résistance à la fosfomycine ou l'acide fusidique



Concentrations sériques moyennes de vancomycine

GISA: Associations?

- Peu de données, expérimentales uniquement
- Vanco+Linezolid (indifférent ou antagoniste)
 - (Grohs P et al - AAC 2003;47:418, Chiang et al, 42 nd ICAAC, Jacqueline et al – JAC 2003; 51:857)
- Vanco+cotrimoxazole (indifférent ou synergique)
 - (ATAOUI et al - 42 nd ICAAC 2002)
- Vanco + dalfo-Quinu (indifférent ou synergique)
 - (Pavie et al – AAC 2002; 3061)

Infections sévères à SARM

- Pour les souches genta S: l'association vancomycine + gentamycine reste le traitement de référence
- Pour les souches genta R, la vancomycine est « sous surveillance »
 - Dosages+++ → >30µg/ml ?,
 - CMI
 - Administration continue → >30µg/ml
 - Bactériologie de contrôle si suspicion d'échec
- Alternatives et associations doivent être envisagées

Que faire alors ?

1. Ne prescrire les glycopeptides que lorsqu'ils sont indiqués
2. Ré-évaluer le bien fondé de leur utilisation à prescrire les glycopeptides que lorsqu'ils sont indiqués J3-J5
3. Eviter les traitements prolongés

Indications des glycopeptides

- Infections graves à cocci à Gram + résistants aux β-lactamines
- Infections graves à cocci à Gram + si allergie sévère aux β-lactamines
- Colite pseudo-membraneuse sévère ou échec du métronidazole
- Prophylaxie de l'endocardite chez les malades à risque de souche MR
- Prophylaxie en chirurgie si matériel étranger et risque de souche MR

Situations ne justifiant en aucune manière la prescription d'un glycopeptide (HICPAC)

- **Prophylaxie de routine**
 - patients de chirurgie sans allergie grave aux β-lactamines
 - nouveau-né à faible poids de naissance
 - patient neutropénique
 - patient avec cathéter veineux central (locale et générale)
- **Traitement probabiliste**
 - patient neutropénique fébrile non à risque d'infection à bactérie à Gram + résistant
 - nouveau né à faible poids de naissance et fébrile
- **Décontamination du tube digestif**
- **Traitement documenté**
 - patients avec 1 seule hémoculture positive à SCN
 - patient avec une colite pseudo-membraneuse à *C. difficile* (1ère intention)
 - patient colonisé par un SARM
 - patient en dialyse pour lequel un confort de traitement est souhaité
 - patient infecté par un staphylocoque sensible à la méticilline

Que faire alors ?

1. Ne prescrire les glycopeptides que lorsqu'ils sont indiqués
2. Ré-évaluer le bien fondé de leur utilisation à J3-J5
3. Eviter les traitements prolongés

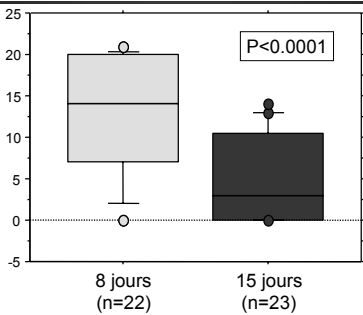
Glycopeptides: CHU Bichat-CI Bernard: 2001-2002

Molécules	JO	Arrêt à J3-J5	
	n prescriptions	Spontané	Intervention
Vanco	332	181 (54%)	9
	220	72 (33%)	3
Teico	70	22 (31%)	2
	46	13 (28%)	3

Que faire alors ?

1. Ne prescrire les glycopeptides que lorsqu'ils sont indiqués
2. Ré-évaluer le bien fondé de leur utilisation à J3-J5
3. Tenter de \searrow les durées de traitement

Nombre de jours « vivant » sans antibiotique sur 28 jours (SDMR)



Probabilité de survie à J 28 en fonction de la durée de traitement (SDMR)

