

Les glycopeptides, lipoglycopeptides & lipopeptides



Rédaction : Dr C. Messadi¹

Comité scientifique : Dr A. Chan Hew Wai¹, Dr C. Dupieux², Dr Eric Farfour¹, Dr A. Faucheron¹, Dr F. Jaureguy³

¹ Hôpital Foch, ² Hospices Civils de Lyon - CNR des Staphylocoques, ³ Hôpital Avicenne

Classe

Classe	Glycopeptides	Lipoglycopeptides	Lipopeptides
Molécules	<ul style="list-style-type: none"> Vancomycine Teicoplanine 	<ul style="list-style-type: none"> Dalbavancine Oritavancine 	<ul style="list-style-type: none"> Daptomycine

Caractéristiques

Mode d'action	<ul style="list-style-type: none"> Glycopeptides et lipoglycopeptides <ul style="list-style-type: none"> Les glycopeptides et lipoglycopeptides inhibent la synthèse de la paroi bactérienne en se liant au précurseur du peptidoglycane. Les lipoglycopeptides perturbent également l'intégrité de la membrane bactérienne. Ce sont des antibiotiques bactéricides à activité temps-dépendante, avec un faible effet post-antibiotique (EPA). Lipopeptides <ul style="list-style-type: none"> Les lipopeptides possèdent une queue lipophile qui s'insère dans la membrane cytoplasmique des bactéries Gram + en présence de Ca²⁺ Cette insertion entraîne une dépolarisation et une perméabilisation de la membrane bactérienne Il en résulte un efflux d'ions, notamment de potassium (K⁺), avec perte du gradient transmembranaire Ces mécanismes provoquent un arrêt rapide de la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN, conduisant à la mort cellulaire Leur activité bactéricide est rapide et concentration-dépendante La daptomycine est inactivée par le surfactant pulmonaire
----------------------	---

Spectre d'activité	<ul style="list-style-type: none"> Cocci à Gram + : <i>Staphylococcus</i> sp., <i>Streptococcus</i> sp., <i>Enterococcus</i> sp. <ul style="list-style-type: none"> Dalbavancine : spectre étendu à certaines souches de <i>S. aureus</i> de sensibilité diminuée à la vancomycine et à la teicoplanine (anciennement GISA) et aux souches d'<i>Enterococcus</i> sp. résistants à la vancomycine par mécanisme <i>vanB</i> uniquement Oritavancine et daptomycine : spectre étendu aux ERV
---------------------------	--

	<i>S. aureus</i>		<i>Enterococcus</i> spp.		
	Sauvage	GISA	Sauvage	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>
Vancomycine	actif	inactif	actif	inactif	inactif
Teicoplanine	actif	inactif	actif	inactif	actif
Dalbavancine	actif	inconstant	actif	inactif	actif
Oritavancine	actif	inconstant	actif	actif	actif
Daptomycine	actif	actif	actif	actif	actif

Légende : ■ inactif ■ actif ■ inconstant

- Bacilles à Gram + y compris *Clostridioides difficile* (vancomycine) ...**

Caractéristiques (suite)

Principaux mécanismes de résistance acquise	<ul style="list-style-type: none"> • Glycopeptides et lipoglycopeptides <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Staphylococcus</i> sp. : diminution de la sensibilité aux glycopeptides (GISA) liée à un épaissement de la paroi bactérienne ; la résistance à la dalbavancine et l'oritavancine reste rare et est en partie associée à une résistance croisée avec les glycopeptides. ○ <i>E. faecalis</i> et <i>E. faecium</i> et glycopeptides : modification de la cible par altération du peptidoglycane, liée au transfert de gènes de résistance (<i>vanA/vanB</i>) • Lipopeptides <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>S. aureus</i> : altérations de la membrane cytoplasmique (modification de la composition lipidique et/ou de la charge membranaire) et/ou épaissement de la paroi bactérienne ○ <i>Enterococcus</i> sp. : résistances liées à des mutations chromosomiques affectant des gènes impliqués dans la synthèse de la paroi et le métabolisme des phospholipides.
Fréquence des résistances *	<ul style="list-style-type: none"> • Glycopeptides et lipoglycopeptides <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>E. faecalis</i> < 0, 1% ○ <i>E. faecium</i> < 1% ○ <i>S. aureus</i> < 1 % <p>Les résistances à la dalbavancine et l'oritavancine sont exceptionnelles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lipopeptides <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>E. faecium</i> ≈ 4,5 % ○ <i>S. aureus</i> : souche sensible à la méticilline < 1%, souches résistantes ≈ 3%
Principales indications	<ul style="list-style-type: none"> • Infections graves à cocci à Gram + résistants aux β-lactamines (staphylocoques résistants à la méticilline, entérocoques...) • Infections graves à cocci à Gram + si allergie sévère aux β-lactamines • Colite pseudomembraneuse à <i>C. difficile</i> (vancomycine per os)
Bilan pré-thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation de la fonction rénale et auditive
Biodisponibilité voie orale	<ul style="list-style-type: none"> • Glycopeptides : très faible (vancomycine 5%) • Lipopeptides : quasiment nulle
Pharmacocinétique (demi-vie)	<ul style="list-style-type: none"> • Glycopeptides <ul style="list-style-type: none"> ○ Vancomycine : très variable (3 à 12 heures) ○ Teicoplanine : 70 à 100 heures ○ Dalbavancine : 372 heures, soit environ 15 jours ○ Oritavancine : 245 heures, soit environ 10 jours <p>Les demi-vies de la dalbavancine et de l'oritavancine permettent des administrations espacées de plusieurs jours voire des semaines. Une surveillance de la vancomycine et de la teicoplanine par dosage des concentrations plasmatiques est indispensable</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lipopeptides : demi-vie environ 8 heures
Métabolisme et élimination	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisme : très faible, sans métabolisme hépatique significatif • Élimination : principalement rénale
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie, hypersensibilité • Insuffisance rénale sévère • Problèmes auditifs existants • Utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments néphrotoxiques • Médicaments ototoxiques • Anticoagulants • Statines avec la daptomycine : potentialise le risque de rhabdomyolyse
Effets secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Néphrotoxicité, ototoxicité • Neutropénie, hyperéosinophilie (daptomycine), thrombophlébite • Hypersensibilité croisée • Douleur au point d'injection (teicoplanine, daptomycine) • Red man syndrome, réaction anaphylactoïde (vancomycine) • Rhabdomyolyse (daptomycine)

* données CNR, Santé Publique France, mission SPARES.

Disponibilité, modalités d'administration

Classe	Spécialité (DCI)	Disponibilité		Administration ^a						Grossesse ^b	Allaitement ^b	Formulation pédiatrique
		Ville	Hôpital	PO	IV	IM	SC	AER	TOP			
Glycopeptides	Vancomycine	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Teicoplanine	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Lipoglycopeptides	Dalbavancine	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Oritavancine	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Lipopeptides	Daptomycine	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

^a PO : per os ; IV : intra-veineux ; IM : intra-musculaire ; SC : sous-cutanée ; AER : aérosol ; TOP : topique

^b Données issues du CRAT (centre de référence sur les agents tératogènes)

Principales indications

Spécialité (DCI)	Infections graves à cocci à Gram + résistantes aux β-lactamines ^a	Pneumonies nosocomiales à SARM	Infections documentées à GISA ^b	Infections à ERV	Infections graves à cocci à Gram + si allergie sévère aux β-lactamines	Infections à Gram + et intolérance aux glycopeptides (Red Man Syndrome)	Infection à <i>C. difficile</i>
Vancomycine	■	■	■	■	■	■	2 ^e intention, per os
Teicoplanine	■	■	■	van B ^c	■	■	■
Dalbavancine	■	■	■	van B ^c	■	■	■
Oritavancine	■	■	■	■	■	■	■
Daptomycine	■	■	■	■	■	■	■

^a *Staphylococcus* sp résistants à la méticilline, entérocoques ; ^b CMI à la vancomycine ou à la teicoplanine > 1 mg/L ; ^c mécanisme *vanB* uniquement