

# LES GLYCOPEPTIDES



**Pr. M. CHAKROUN**

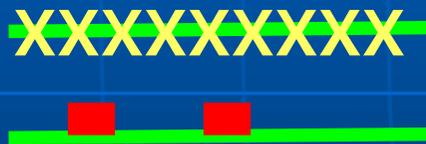


- **Antibiotiques polypeptidiques de structure complexe (1)**
- **Nombreuses molécules ont été étudiées ou sont en cours de développement (oritavancine, télavancine, dalbavancine), mais seulement 2 glycopeptides actuellement utilisés en clinique(1)**
  - **Vancomycine**
  - **Teicoplanine**
- **Diffèrent par (1) :**
  - Leur composition
  - Leurs critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques
  - Leurs voies d'administration
- **Mécanisme d'action commun (1,2)**

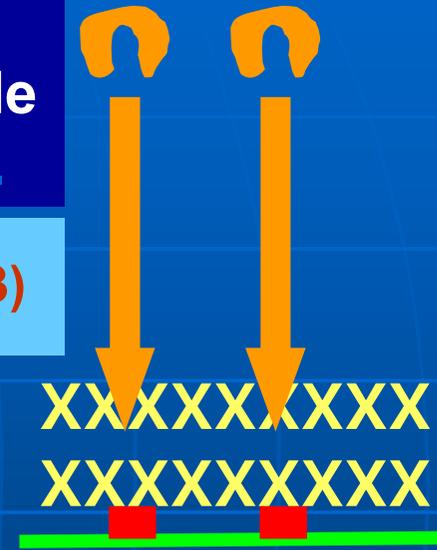
1. Jehl F. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des glycopeptides. Antibiotiques. 2003 ; 5 : 89-98  
2. Résumé des Caractéristiques Produit.

Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne par blocage de la formation du peptidoglycane.

Spectre étroit : Gram + (3)



Paroi



← Cytoplasme →

~~Bactéries à Gram -~~

Bactéries à Gram +

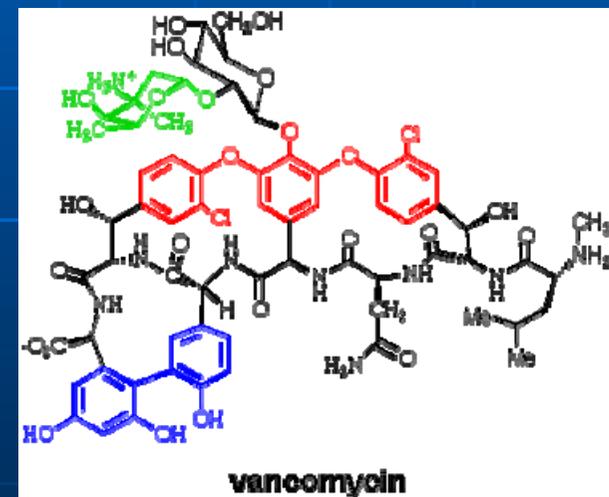
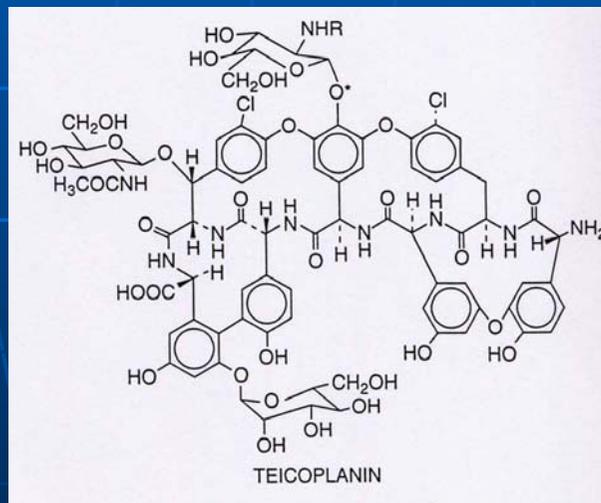
Ne franchissent pas les porines  
→ n'atteignent pas le peptidoglycane

3- Campoli-Richard D.M., Brogden R.X., Faulds D. Teicoplanin : a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs. 1990; 40 (3): 449-486.

# Deux molécules disponibles

- **Vancomycine** : découverte en 1956 est naturellement produite par *Streptomyces orientalis*.
- **Teicoplanine** : identifiée en 1978 est produite par fermentation d'une souche d'actinomycètes : *Actinoplanes teichomyceticus*<sup>(4)</sup>
- **Molécules complexes** :
  - De poids moléculaire élevé : entre 1 500 et 2 000 daltons (1)
  - Formées d'un noyau commun de 7 acides aminés

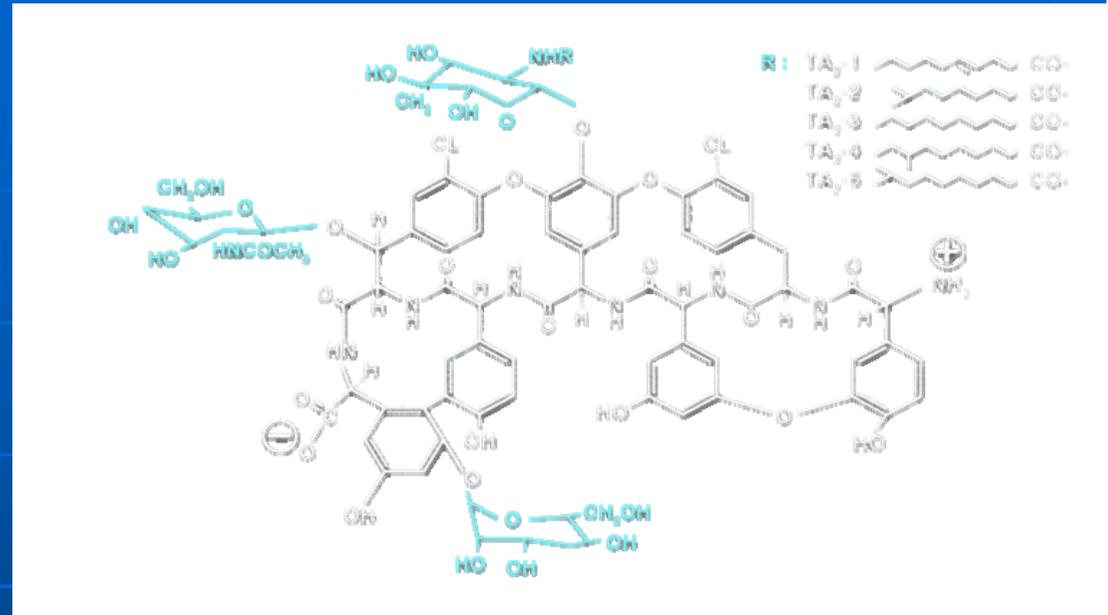
- **Vancomycine** : glycopeptide tricyclique dichloré formée d'une seule molécule constituée d'une **chaîne heptapeptidique** qui correspond à la partie active de la molécule
- **Teicoplanine** : **six constituants** dont 5 majeurs (TA<sub>2</sub>-1 à TA<sub>2</sub>-5) : teichomycine A<sub>2</sub> et un mineur (TA<sub>3</sub>) : teichomycine A<sub>3</sub><sup>(1,4)</sup>.



1. Jehl F. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des glycopeptides. Antibiotiques. 2003 ; 5 : 89-98  
 4. Rabaud C, May. T : Glycopeptides. EMC Maladies Infectieuses. 2000.

# La force d'une chaîne d'acide gras

- Macromolécules linéaires.
- Les TA<sub>2</sub> portent une chaîne latérale d'acides gras différents pour chacun des 5 constituants.



- Ce qui confère à la teicoplanine des caractéristiques physico-chimiques particulières<sup>(5)</sup> :
  - **Liposolubilité 50-100 fois plus élevée** que la vancomycine, entraînant une bonne pénétration tissulaire et une longue T<sub>1/2</sub>.
  - **Hydrosolubilité** supérieure à celle de la vancomycine, en particulier dans le sérum physiologique, liée au caractère faiblement acide, permettant son utilisation par voie IM.

# La force d'une liaison protéique

## Pharmacocinétique particulière de la teicoplanine

- Les six constituants de la teicoplanine sont caractérisés par un **taux élevé de liaison aux protéines sériques**.
- Cette liaison, essentiellement à l'albumine, est équivalente pour l'ensemble des constituants : **90 à 95%** pour les 5 constituants majeurs et **70%** pour le constituant mineur.
- La **liaison protéique** est également **importante vis-à-vis des protéines tissulaires** ce qui contribue à une demi-vie tissulaire élevée et des concentrations tissulaires élevées et soutenues sur la durée.

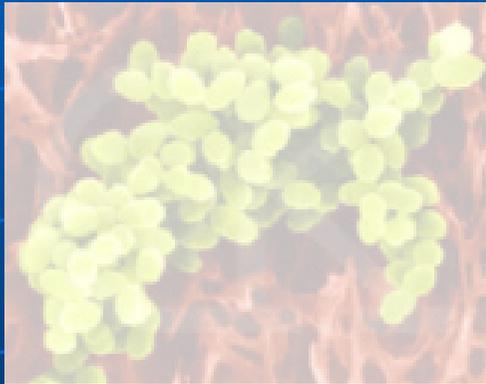
# Vancomycine - Teicoplanine : les différences (1, 2)

## ■ Vancomycine

- une seule molécule
- faible liaison protéique
- demi-vie courte
- voie IV uniquement

## ■ Teicoplanine

- cinq constituants principaux (2)
- forte liaison protéique
- demi-vie longue
- voie IV, IM



# Bactériologie

# Spectre d'activité antibactérienne limité aux bactéries à Gram + (2)

ESPECES SENSIBLES	Fréquence de résistance acquise en France (>10%) (valeurs extrêmes)
<b>Aérobies à Gram positif</b> <i>Bacillus</i> <i>Listeria</i> <i>Rhodococcus</i>	
<b>Entérocoques</b> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus non aureus (SCN)</i> <i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	5-15%
<b>Anaérobies</b> <i>Clostridium,</i> <i>Eubacterium,</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	

# Spectre d'activité antibactérienne<sup>(2)</sup>

## ESPECES RESISTANTES

### **Aérobies à Gram positif**

*Actinomyces*

*Erysipelothrix*

*Lactobacillus* hétérofermentaires

*Leuconostoc*

*Nocardia asteroides*

*Pediococcus*

### **Aérobies et anaérobies à Gram négatif**

Cocci et bacilles

### **Autres**

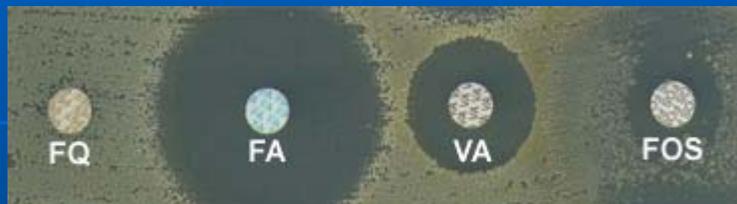
*Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia, Coxiella, Bartonella, Mycobactéries, Treponema, Leptospira.*

# Activité antibactérienne comparée des glycopeptides

Bactéries	CMI 90 (mg/l)	
	Vancomycine	Teicoplanine
<i>S. aureus</i> méti-S	0,78-1	<b>0,4-1</b>
<i>S. aureus</i> méti-R	0,5-3	<b>0,2-3</b>
SCN méti-S	<b>0,5-2</b>	0,25-4
SCN méti-R	<b>1-3</b>	0,25-16
Streptocoques	0,5-1	<b>0,03-1</b>
Entérocoques	3-4	<b>0,2-1,6</b>

# Comment étudier la sensibilité des bactéries aux glycopeptides ? (6)

Méthode de diffusion en milieu gélosé  
Charge du disque 30  $\mu\text{g}$



Diamètre d'inhibition

```
graph TD; A[Diamètre d'inhibition] --> B["≥ 17 mm"]; A --> C["< 17 mm"]; B --> D[Souche S]; C --> E[Souche I-R];
```

$\geq 17 \text{ mm}$

$< 17 \text{ mm}$

Souche S

Souche I-R

# Quand contrôler la CMI ? (1)

CA de la SFM Edition Janvier 2008

Diamètre d'inhibition

*Staphylococcus spp. et Enterococcus spp.*

- Le diamètre de la Z.I d'un disque de teicoplanine < d'au moins 3 mm à celui de la vancomycine.
- Quelques colonies sont présentes dans la Z.I de l'un des 2 glycopeptides.
- Lorsque les souches sont catégorisées I ou R à au moins l'un des 2 glycopeptides par les méthodes automatisées.
- Il existe un phénomène d'interaction (synergie ou antagonisme) entre l'un des glycopeptides et un disque d'oxacilline à 5 µg.

≥ 17 mm

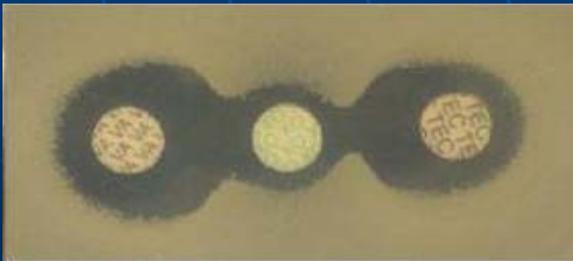
< 17 mm

Détermination de la CMI (mg/L)

Souche sensible  
≤ 4

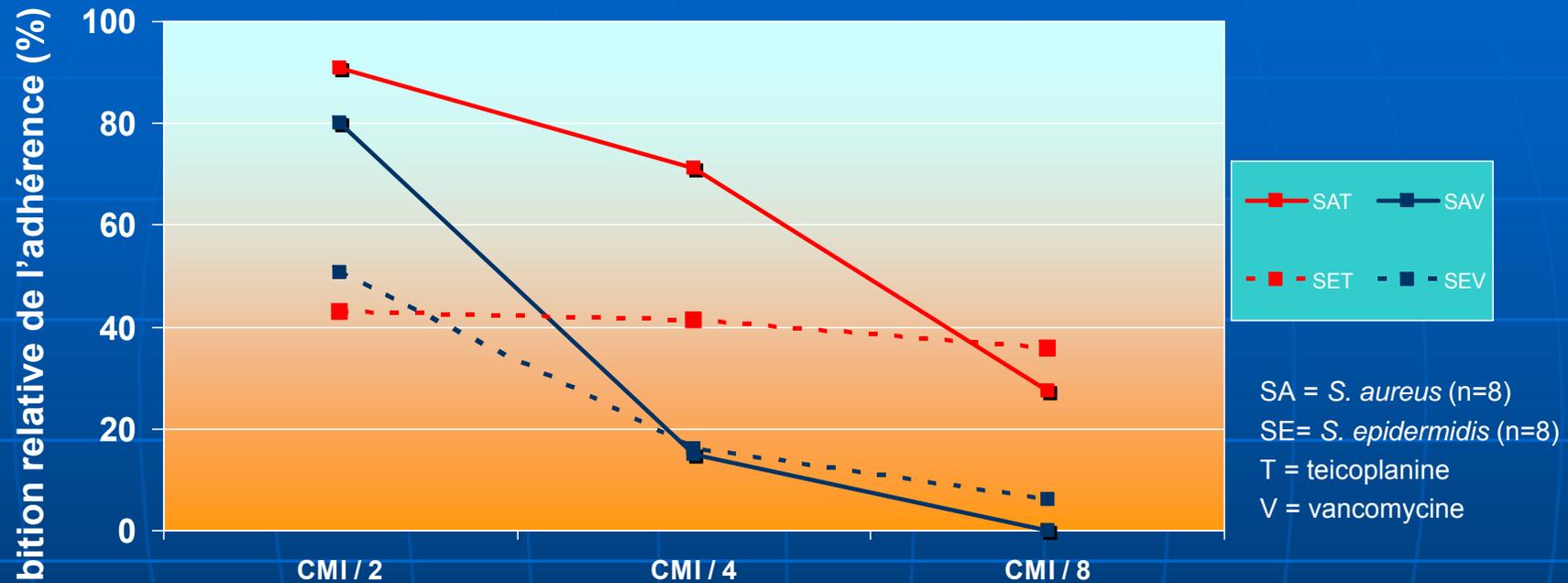
Souche intermédiaire  
8

Souche résistante  
> 8



Synergie oxacilline-glycopeptide sur une souche de SARM de type VanA

# Inhibition de l'adhérence de *S. aureus* et *S. epidermidis* par des concentrations sub-inhibitrices de vancomycine et de teicoplanine<sup>(1)</sup>



L'inhibition de l'adhérence des staphylocoques (SA et SCN) *in vitro* pour des concentrations sub-inhibitrices : CMI/4 et CMI/8.

\* Pour les deux molécules, elle est meilleure pour SA que SCN.

\* Pour les SA et SCN, la teicoplanine exerce une inhibition significativement supérieure ( $p < 0,001$ ) à celle de la vancomycine.

# Réduction de la formation du biofilm des Streptocoques viridans

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) 55, 45–50

doi:10.1093/jac/dkh479

Advance Access publication 24 November 2004

JAC

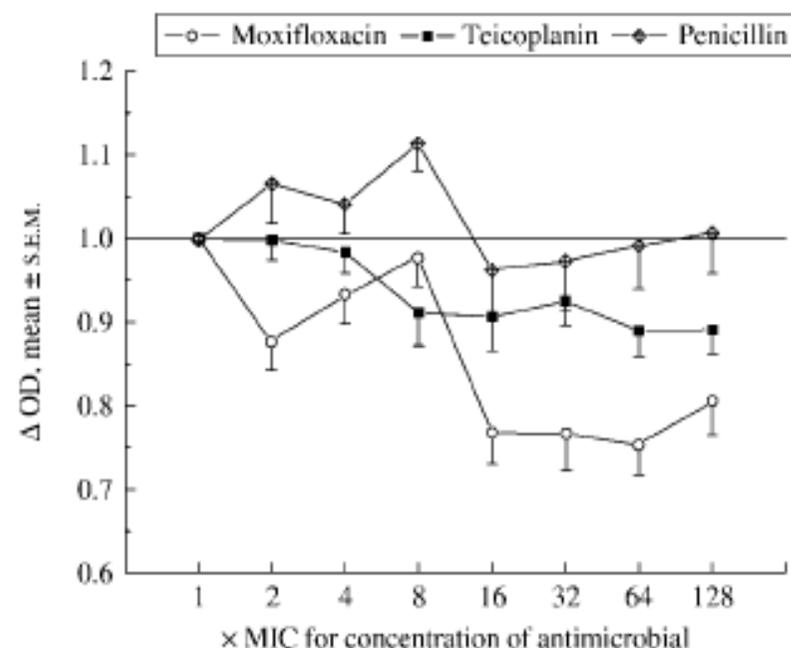
## Viridans streptococci in endocarditis and neutropenic sepsis: biofilm formation and effects of antibiotics

E. Presterl<sup>1\*</sup>, A. J. Grisold<sup>2</sup>, S. Reichmann<sup>1</sup>, A. M. Hirschl<sup>3</sup>,  
A. Georgopoulos<sup>1</sup> and W. Graninger<sup>1</sup>

■ Etude in vitro du potentiel de formation de biofilm à partir des souches isolées d'hémocultures et l'effet des antibiotiques sur la formation du biofilm.

■ 1998–2000 : 40 VGS isolées d'hémocultures dont 14 produisent un biofilm : 8/18 avec EI et 6/22 avec une neutropénie fébrile.

■ Teicoplanine réduit la densité du biofilm à partir de concentrations  $\geq 8$  CMI avec une activité supérieure à la pénicilline G.



# Associations antibiotiques *in vitro* sur les Staphylocoques

## Associations antibiotiques testées avec la teicoplanine et la vancomycine *in vitro* sur les Staphylocoques

	Synergie	Addition	Antagonisme
Aminosides <sup>(1)</sup>	+		
Fosfomycine <sup>(2)</sup>	+		
Imipénème <sup>(2)</sup>	+		
Fluoroquinolones <sup>(1)</sup>		+*	
Acide fusidique		+	+
Rifampicine <sup>(2)</sup>		+	
Linézolide			+ (Vanco)
Cotrimoxazole	+ (T ou V)		

\* Parfois association synergique

2. Résumé des Caractéristiques Produit.

8. Campoli Richards D. M. et coll. Teicoplanin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*. 1990 ; 40 (3) : 449-486

8(a). Traub WH, Spohr M, Bauer D. Teicoplanin combined with various antibiotics and human blood against a multiple-drug-resistant strain of *Staphylococcus aureus*. *Chemotherapy*. 1991;37(3):186-95.

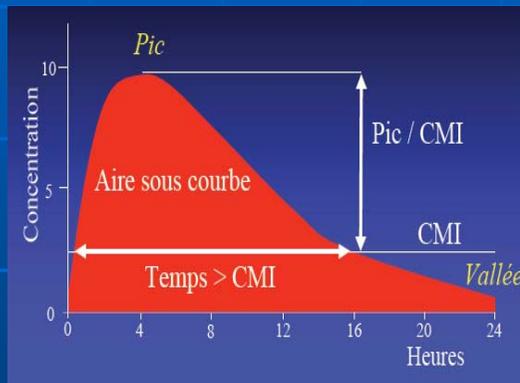
# Associations antibiotiques *in vitro* sur les Entérocoques

## Associations antibiotiques testées avec la teicoplanine *in vitro* sur les Entérocoques

	Synergie	Addition	Antagonisme
Rifampicine <sup>(2)</sup>		+	
Aminosides <sup>(1)</sup>	+		
Fosfomycine <sup>(2)</sup>	+		
Imipénème <sup>(2)</sup>	+		
Ampicilline <sup>(2)</sup>			+ (notamment sur <i>E. faecalis</i> )

2. Résumé des Caractéristiques Produit.

8. Campoli Richards D. M. et coll. Teicoplanin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs. 1990 ; 40 (3) : 449-486



# Pharmacocinétique

# Glycopeptides : Pharmacocinétique

- **Non absorbable par voie orale (1, 9)**
  - **Voies d'administration :**
    - **Vancomycine :**
      - **IV** (perfusion lente de 60 à 90 mn ou PC au PSE : concentrations sériques plus stables et meilleure diffusion)
    - **Teicoplanine :**
      - **IV** (IVD ou perfusion courte de 30 mn)
      - ou **IM** (biodisponibilité : 95%)
      - **Intrapéritonéale** (biodisponibilité : 80%)
      - **Sous cutanée** (biodisponibilité : 80%)\*
- \* **La voie SC n'a pas l'AMM.**

1. Jehl F. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des glycopeptides. Antibiotiques. 2003 ; 5 : 89-98

9. Wilson A.P.R. and Gaya' H. Clinical Pharmacokinetics of Teicoplanin. Clin. Pharmacokinet. 2000 ; 39 (3) : 167-193.

# Glycopeptides : Pharmacocinétique

Reflète la tendance globale de la molécule à quitter le secteur vasculaire pour diffuser et pénétrer activement dans les tissus et les liquides biologiques

		Vancomycine <sup>(10)</sup>
<b>Paramètres après administration IV</b>		
<b>T<sub>1/2</sub> sérique d'élimination</b>	<b>70 à 100 h</b>	<b>3 à 12 h (6 h en moyenne)</b>
<b>Liaison aux protéines plasmatiques</b>	<b>90 à 95 %</b>	<b>55 %</b>
<b>Volume de distribution</b>	<b>0,6 à 1,2 l/kg</b>	<b>0,3 à 0,43 l/kg</b>
<b>BIO-TRANSFORMATION</b>	<b>Pas métabolisée dans l'organisme</b>	<b>Pas métabolisée dans l'organisme</b>
<b>EXCRETION</b>	<b>Dans les urines sous forme inchangée</b> <b>Lente : 80% en 16 jours</b>	<b>Dans les urines 90 % sous forme active</b> <b>Rapide : 75 % en 24 h</b>

2. Résumé des caractéristiques Produit

10. Vancomycine Zydus. Résumé des Caractéristiques Produit. www.afssaps-prd.afssaps.fr. édité le 02/03/07

# Teicoplanine : Une forte liaison protéique et une fraction liée active (1, 11, 12)

■ La liaison élevée de la teicoplanine aux protéines sériques est linéaire jusqu'à des concentrations sériques totales de 300 mg/l :

■ Pharmacocinétique très superposable des différents constituants de teicoplanine (1,11).

■ Pharmacocinétique linéaire de la teicoplanine : pour des posologies comprises entre 6 et 30 mg/kg.

1. Jehl F. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des glycopeptides. Antibiotiques. 2003 ; 5 : 89-98

11. Hanada K. Biol Pharm Bull 2007 ; 30 (5) : 952-954.

12. Dykhuizen R.S., Harvey G., Stephenson N., et al. Protein binding and serum bactericidal activities of vancomycin and teicoplanin. Antimicrob. Agents Chemother. 1995 ; 39 (8) : 1842-1847.

# Teicoplanine : Une forte liaison protéique et une fraction liée active (1, 11, 12)

■ *In vitro*, la fraction libre et la fraction liée sont

■ *In vivo*, l'activité bactéricide du sérum sur *Staphylococcus spp.* et

■ La forte liaison protéique n'a aucune influence négative sur la l'activité antibactérienne et la diffusion tissulaire.

■ Seule limite : l'obtention de l'état d'équilibre (C. thérapeutique) nécessite le recours, au début du traitement, à des doses de charge > aux doses d'entretien.

contribue à des concentrations et une T<sub>1/2</sub> tissulaires élevées.

1. Jehl F. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des glycopeptides. Antibiotiques. 2003 ; 5 : 89-98

11. Hanada K. Biol Pharm Bull 2007 ; 30 (5) : 952-954.

12. Dykhuizen R.S., Harvey G., Stephenson N., et al. Protein binding and serum bactericidal activities of vancomycin and teicoplanin. Antimicrob. Agents Chemother. 1995 ; 39 (8) : 1842-1847.

# Teicoplanine : Une pharmacocinétique sérique linéaire (1, 12)

Les concentrations sériques maximales et résiduelles varient considérablement selon qu'elles sont mesurées à l'état d'équilibre après dose unique ou plusieurs doses.

Concentrations à dose unique		
Dose (mg/kg)	Cmax (mg/l)	Cmin (mg/l)
6	111,8	4,2
15	194	10,5
25	253	19,8

Dose	Durée (J)	Cmax (mg/l)	Cmin (mg/l)
Concentrations sériques à l'équilibre chez le volontaire sain			
6 mg/kg <sup>(1)*</sup> (n = 10)	14	-	14 (10,0-15,4)
12 mg/kg <sup>(1)*</sup> (n = 10)	14	-	22,9 (17,6-29,1)
400 mg <sup>(12)*</sup>	13	75	11,2

\* 2 doses de charge à 12 heures d'intervalle puis 1 dose d'entretien par jour

- A posologie égale, les C. rés. sont nettement plus élevées à DM qu'à DU : ce qui illustre le phénomène d'accumulation et ce qui implique le recours à des DC > à la DE pour l'obtention de l'état d'équilibre.
- A l'état d'équilibre, les C. rés. sont proportionnelles à la posologie ce qui permet une adaptation posologique en fonction des résiduelles ciblées.

# Teicoplanine : Diffusion tissulaire<sup>(2)</sup>

A l'exception du LCR et des tissus graisseux, la pénétration tissulaire est importante. Elle est rapide dans l'os et la peau, importante dans les reins, la trachée, les poumons et les surrénales.

**Liquide péritonéal**  
27,9 mg/l à 1 h

**Os spongieux**  
10,8 µg/g à 0,5 h  
7,1 µg/g à 24 h

**Os compacts**  
6,1 µg/g à 0,5 h  
4,9 µg/g à 24 h



**Tissu pulmonaire**  
7,9 µg/g à 30 min  
4,5 µg/g à 60 min

**Liquide pleural**  
2,8 mg/l à 6h

**Liquide synovial**  
4 mg/l à 6 h  
1,4 mg/l à 24 h

La diffusion au niveau du LCR est nettement meilleure pour la vancomycine

 Concentrations tissulaires après administration d'une dose unique de 400 mg IV

# Teicoplanine : Diffusion tissulaire<sup>(1)</sup>

Après une dose unique IV

<b>Tissu</b>	<b>Posologie Nombre de patients (n=)</b>	<b>Temps de prélèvement</b>	<b>Concentration en mg/l ou mg/kg</b>
<b>Liquide extracellulaire</b>	<b>440 mg (n = 6)</b>	<b>2,7 h</b>	<b>14,8</b>
<b>Liquide péritonéal</b>	<b>400 mg (n = 34)</b>	<b>1 h</b>	<b>&gt; 20 <sup>(8)</sup></b>
<b>Paroi vésiculaire</b>	<b>400 mg (n = 19)</b>	<b>11 h</b>	<b>15,7</b>
<b>Bile</b>	<b>400 mg (n = 24)</b>	<b>1 h</b>	<b>1,9</b>
<b>Foie</b>	<b>400 mg (n = 15)</b>	<b>13 h</b>	<b>10,3</b>
<b>Pancréas</b>	<b>400 mg (n = 3)</b>	<b>13 h</b>	<b>4,41</b>
<b>Peau</b>	<b>12 mg/kg (n = 10)</b>	<b>Fin intervention</b>	<b>9</b>

8. Campoli-Richard D.M., Brogden R.X., Faulds D. Teicoplanin : a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs. 1990; 40 (3): 449-486.

# Teicoplanine et vancomycine : Diffusion pulmonaire (1,13-16)

Tissu	Posologie teicoplanine Nombre de patients (n=)	Temps de prélèvement	Concentration (écart maximum)
<b>Tissu pulmonaire</b>	400 mg, DU - IV	30 et 60 minutes	7,9 et 4,5 mg/kg
<b>Liquide pleural</b>	400 mg, DU - IV	6 heures	2,8 mg/l
<b>Film alvéolaire</b>	12 mg/kg IV x 2/j pendant 2 jours puis x 1/j (n = 13)	4-6 j après le début du traitement, 18 à 24 h après la dernière inj.	4,9 (2,0 – 11,8) µg/ml

Tissu	Posologie vancomycine *	Temps de prélèvement	Nombre de patients	Concentration moyennes en mg/kg ou µg/ml
<b>Parenchyme pulmonaire</b>	1g/j, dose unique IV pré-opératoire	1 h 12 h	30	9,6 (6,3 – 12,1) 2,8 (0,9 – 7,8)
<b>Film alvéolaire</b>	15 mg/kg/j IV 5 jours au moins	à l'équilibre	14	4,5 ± 2,3 (0,4-8,1)

13. Mimosz O. et coll. Steady state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12mg/kg per day in patients with ventilator associated pneumonia. Intensive care Med. 2006 (32) : 775-779

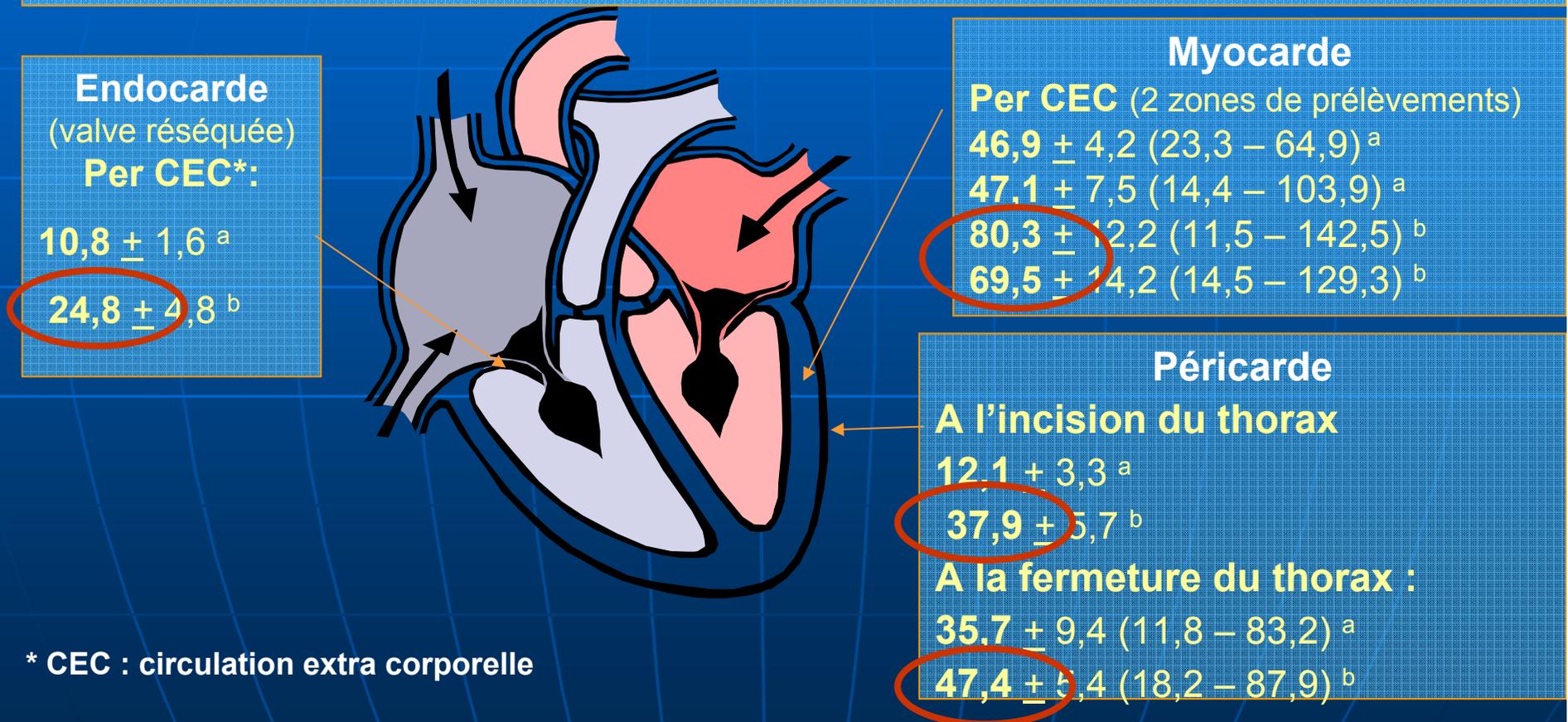
14. Georges H., Leroy O., Alfandari S., et al. Pulmonary disposition of vancomycin in critically ill patients. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1997; 16 : 385-388.

15. Lamer C., De Beco C., Soler P., et al. Analysis of Vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. Antimicrob. Agents Chemother. 1993; 37(2): 281-286.

16. Cruciani M., Gatti G., Lazzarini L., et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. J. Antimicrob. Chemother. 1996 ; 38: 865-869

# Teicoplanine : Diffusion dans les tissus cardiaques<sup>(1,17)</sup>

Concentration tissulaire moyenne  $\pm$  écart type (écart maximum) en mg/g pour des doses de teicoplanine de 6 mg/kg IV<sup>a</sup> et 12 mg/kg IV<sup>b</sup> lors de l'induction de l'anesthésie, chez 23 patients.



\* CEC : circulation extra corporelle

# Teicoplanine et vancomycine : Diffusion osseuse (1,18-20)

Dose teicoplanine Nbre de patients (n)	Concentration moyenne $\pm$ écart type (écart maximum) en mg/kg - (Temps de prélèvement)		
	Os spongieux	Os compact	Os sternal
10 mg/kg, DU- IV avant intervention) (n = 16)	6,2 (3,8-10,9) 7,9 (4,5-26,2) (per-opératoire)	7,1 (2,6-12,1) (per-opératoire)	
100 mg/kg DU- IV	10,8 (0,5 h)	6,1 (0,5 h)	6,6 (0,5 h)
100 mg/kg PC IV (PC) (équilibre)	67,7 $\pm$ 38,9 $\mu$ g/g (n = 15)		
40-100 mg/kg PC (équilibre)	Os infecté : 38 (30-80) Os non infecté : 58 (50-130)		
10 mg/kg 3x/j IV (équilibre)			9,3 $\pm$ 3,0 $\mu$ g/g (n = 10)
15 mg/kg DU (77 mn)	Os cortical : 1,14 (nd-2,58) Os spongieux : 2,3 (0,5-16)		

- Les concentrations osseuses de teicoplanine sont élevées après une DU.
- La forte liaison protéique conduit à considérer qu'à doses multiples ces concentrations devraient être encore plus élevées.

18. Neerincx A, van der Wal ACW, Schuurmans E, et al. Teicoplanin in the prevention of infection in total hip replacement. Arch. Orthop. Trauma. Surg. 1998; 118: 32-36. 19. Bernard F., Pellosi I., Janeski W., et al. Efficacy and safety of vancomycin constant-rate infusion in the treatment of chronic Gram-positive bone and joint infection. Clin. Microbiol. Infect. 1997; 3 (4): 440-446. 20. Massias L., Dubois C., De Lentdecker P., et al. Penetration of vancomycin in uninfected sternalbone. Antimicrob. Agents Chemother. 1992; 36 (11): 2539-2541.

# Teicoplanine et vancomycine : Meilleure diffusion osseuse de la teicoplanine<sup>(21,22)</sup>

- A partir d'un modèle expérimental comparant la diffusion osseuse des deux glycopeptides, dans des conditions rigoureusement identiques, Drago note une **meilleure diffusion de la teicoplanine.**
- Une étude Italienne récente (2007) réalisée chez l'homme sur os infecté, dans les mêmes conditions, après > 7 jours de traitement, conclut également à une meilleure diffusion de la teicoplanine : **3,1 vs 2,4 mg/l dans l'os cortical et 7,7 vs 7,1 mg/l dans l'os spongieux.**

21. Drago L : Serum and bone concentrations of teicoplanin and vancomycin : study in an animal model. Drugs Under Experiment Clin Research 1998 ; 24 (4) : 185-190.

22. Garrazzino S, Aprato A, Aloj D, De Rosa FG, D'avolio A et al : Antibiotic diffusion in pseudoarthrosic infected bone : glycopeptides, fluoroquinolones and carbapenems. Abstract 1385. 17th ECCMID. Munich, May 2007.

# Teicoplanine : Diffusion tissulaire

- La pénétration tissulaire de la teicoplanine est importante dans les tissus pulmonaires, cardiaques, osseux et la majorité des liquides biologiques (sauf le LCR).
- Les concentrations tissulaires obtenues :
  - Après une DU sont élevées en regard des CMI des principales bactéries responsables.
  - Devraient être meilleures à l'état d'équilibre.
  - Peuvent être plus élevées après augmentation de la posologie.

# **Pharmacodynamie des glycopeptides**

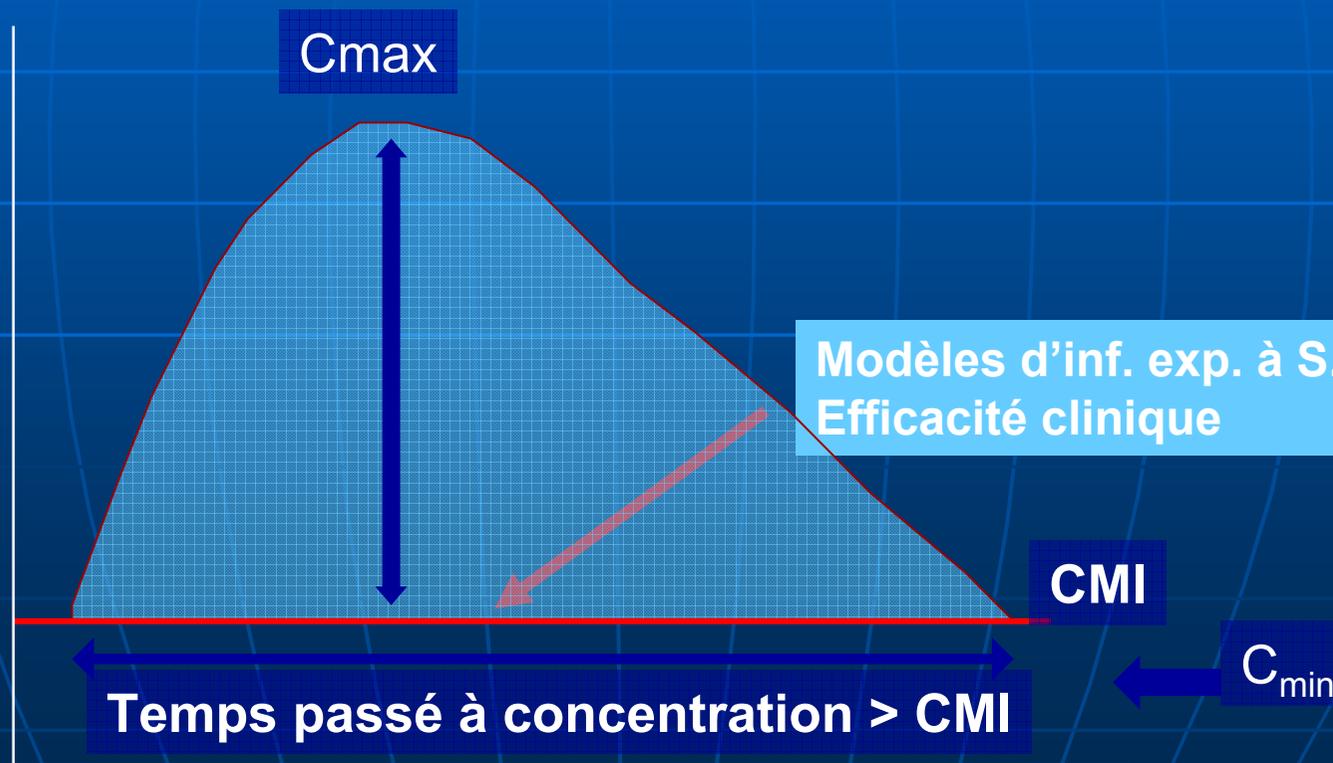
# Pharmacodynamie des glycopeptides<sup>(1)</sup>

- **Bactéricidie :**
  - Lente mais ↗ avec le temps
  - Intensité liée au temps de contact et C. résiduelles
  - EPA très faible
- Sur des bactéries **en phase de multiplication**
- Bactéricidie mixte essentiellement **TEMPS-DEPENDANTE**

# Paramètres pharmacodynamiques des glycopeptides (1)

Données des modèles d'IE chez l'animal : importance de la pharmacodynamie dans la prescription des glycopeptides.

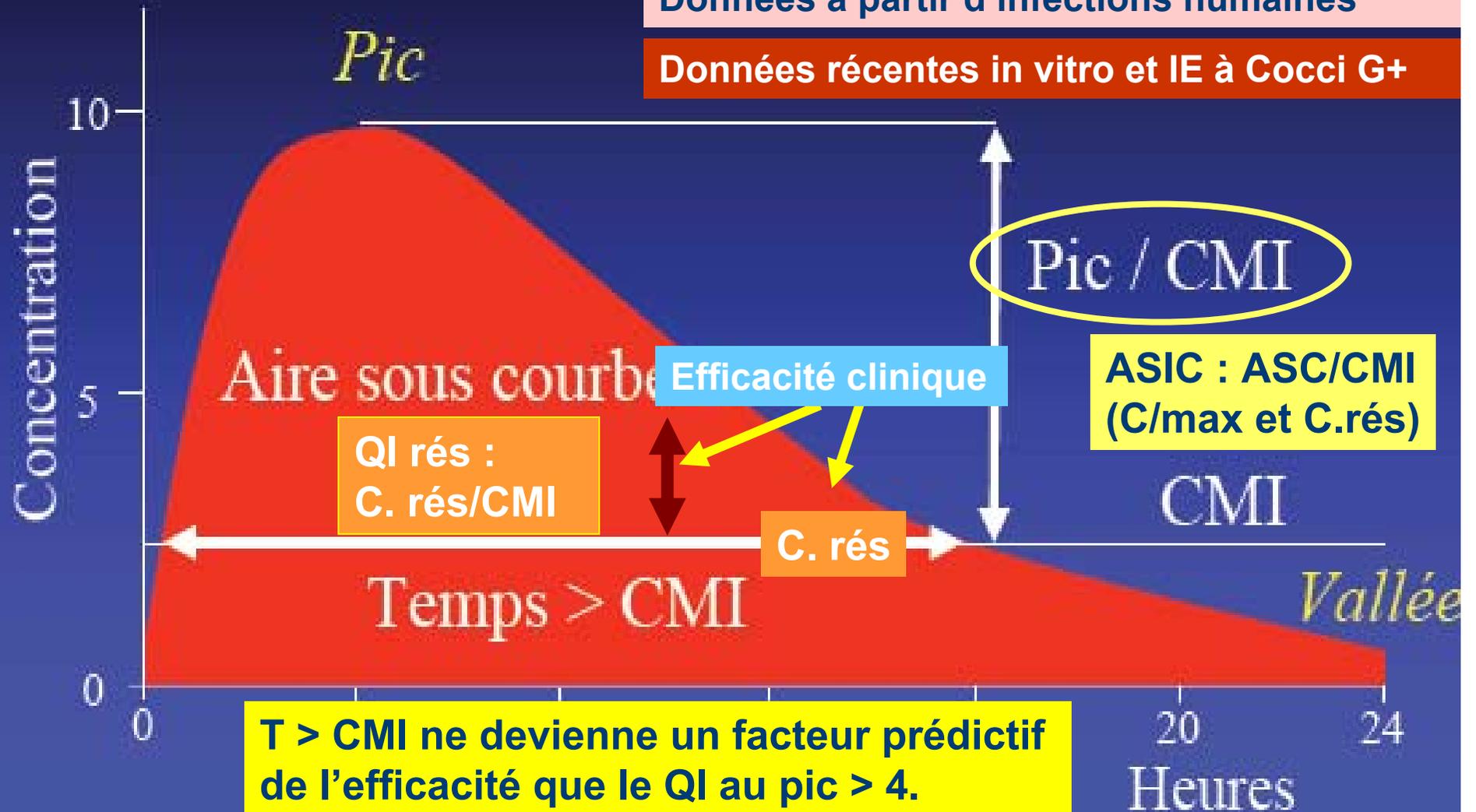
Concentration (mg/l)



# Paramètres pharmacodynamiques des glycopeptides (1)

Données à partir d'infections humaines

Données récentes in vitro et IE à Cocci G+



# Paramètres pharmacodynamiques des glycopeptides (1)

## Dose de charge

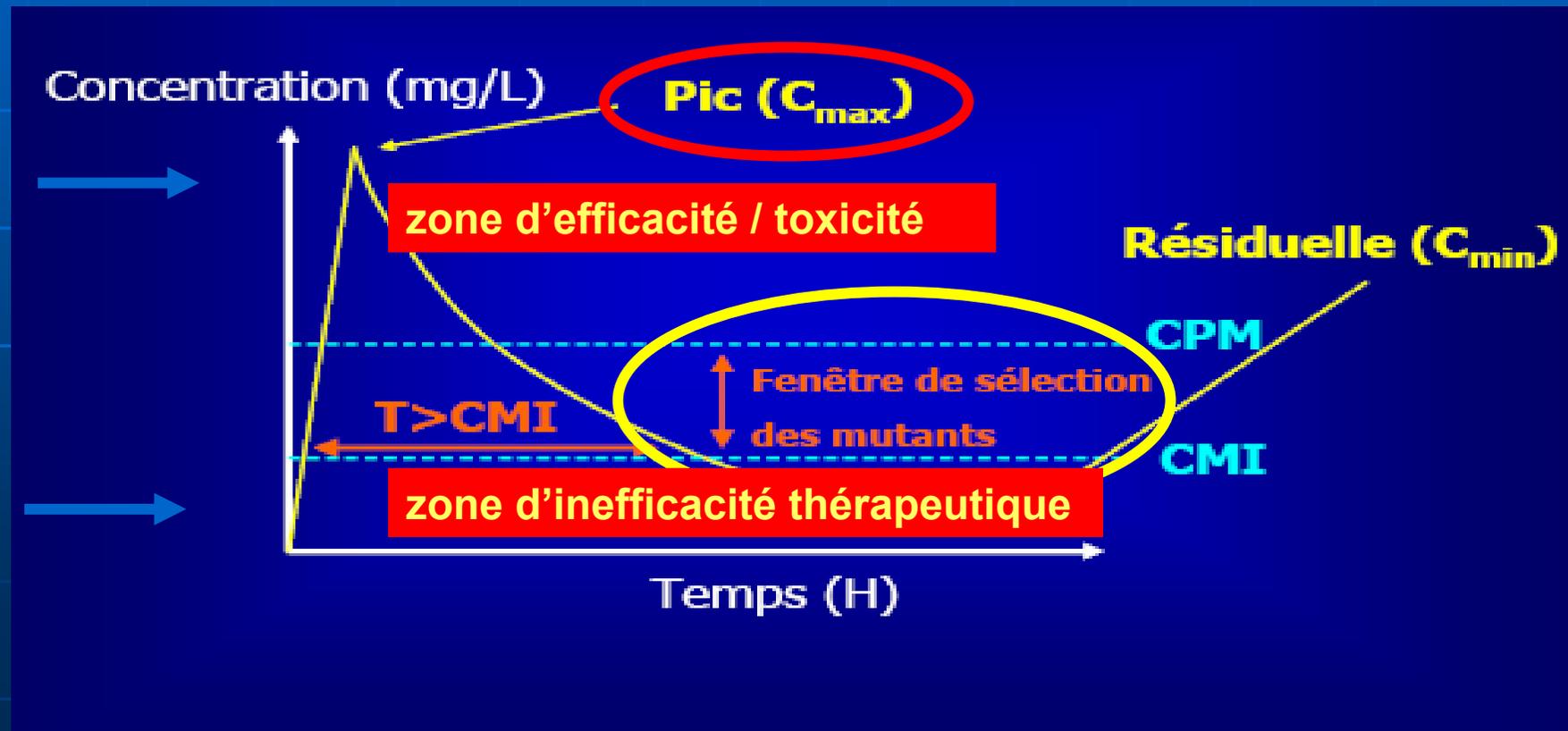
Bactéricidie des glycopeptides : plutôt de type mixte

### Quatre principaux paramètres pharmacodynamiques

- ❑ Le QI résiduel dont la valeur cible est de l'ordre de 8 : prédictif de l'efficacité et de la PER.
  - ❑ Le  $T > CMI$  ( $T > 8 CMI = 100\%$ )
  - ❑ L'ASIC (ASC/CMI) : prédictif de l'efficacité
  - ❑ Le QI pic ( $C_{max}/CMI$ ) : prédictif, au moins expérimentalement, de l'efficacité et de la PER.
- QI pic  $> 4 \rightarrow T > CMI$  prédictif de l'efficacité

Concentration  
plasmastique

# Pharmacodynamie



# Glycopeptides et QI sériques résiduels (1)

QI \* résiduel pour une CMI = 4 mg/l  
(concentration critique pour les souches sensibles)<sup>(2)</sup>

	1 dose par 24h
Teicoplanine 400 mg	3
Teicoplanine 800 mg	6-8

\* QI calculés sur la base de concentrations résiduelles à l'équilibre

## Concentrations résiduelles (en HPLC) :

- Infections de moyenne sévérité : 10 à 20 mg/l.
- Endocardites : 20 à 25 mg/l.
- Infections ostéo-articulaires > 30 mg/l.

# Glycopeptides et QI sériques résiduels<sup>(1,2)</sup>

QI \* résiduel pour une CMI = 4 g/l  
(concentration critique pour les souches sensibles)<sup>(2)</sup>

	1 dose par 24h	2 doses par 24h	3 doses par 24h	4 doses par 24h
Vancomycine ** 500 mg	0,5	1,5	2	3
Vancomycine ** 1 g	1	2	3	-

\* QI calculés sur la base de concentrations résiduelles à l'équilibre

\*\* Posologie chez l'adulte aux fonctions rénales et hépatiques normales (AMM France) : 2g/j (soit environ 30mg/kg/j), la dose usuelle est de 500 mg/6h ou 1g/12h.

- **Valeur requise** : QI rés. = 5 à 8
- **Concentrations critiques** :  $\leq 4$  mg/L : sensible,  $> 8$  mg/L : résistante

1. Jehl F. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des glycopeptides. Antibiotiques. 2003; 5 : 89-98

2: Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Communiqué 2008 (Édition de janvier 2008)

# Indications

## Études cliniques

# Indications chez l'adulte (1)

- **Traitement curatif des infections à Gram positif**
  - Septicémies
  - Endocardites
  - Infections ostéo-articulaires
  - Infections pulmonaires
  - Infections de la peau et des parties molles
  - Infections urinaires hautes et basses compliquées ou non
  - Infections ORL
  - Péritonites compliquant la dialyse péritonéale chronique ambulatoire

# Indications chez l'adulte<sup>(1)</sup>

- **Prophylaxie de l'endocardite infectieuse**  
**en cas d'allergie aux bêtalactamines**
  - Au cours de soins dentaires ou d'actes portant sur les voies aériennes supérieures lors d'anesthésie générale
  - Au cours d'interventions urogénitales et digestives

# Indications chez l'enfant et le nourrisson à l'exclusion du nouveau-né<sup>\*(1)</sup>

- **Traitement curatif des infections à Gram Positif**
  - **Septicémies**
  - **Infections ostéo-articulaires**
  - **Infections pulmonaires**
  - **Infections de la peau et des parties molles**
  - **Infections urinaires hautes et basses, compliquées ou non**
  - **Infections ORL**

**\* La teicoplanine est contre-indiquée chez le nouveau-né**

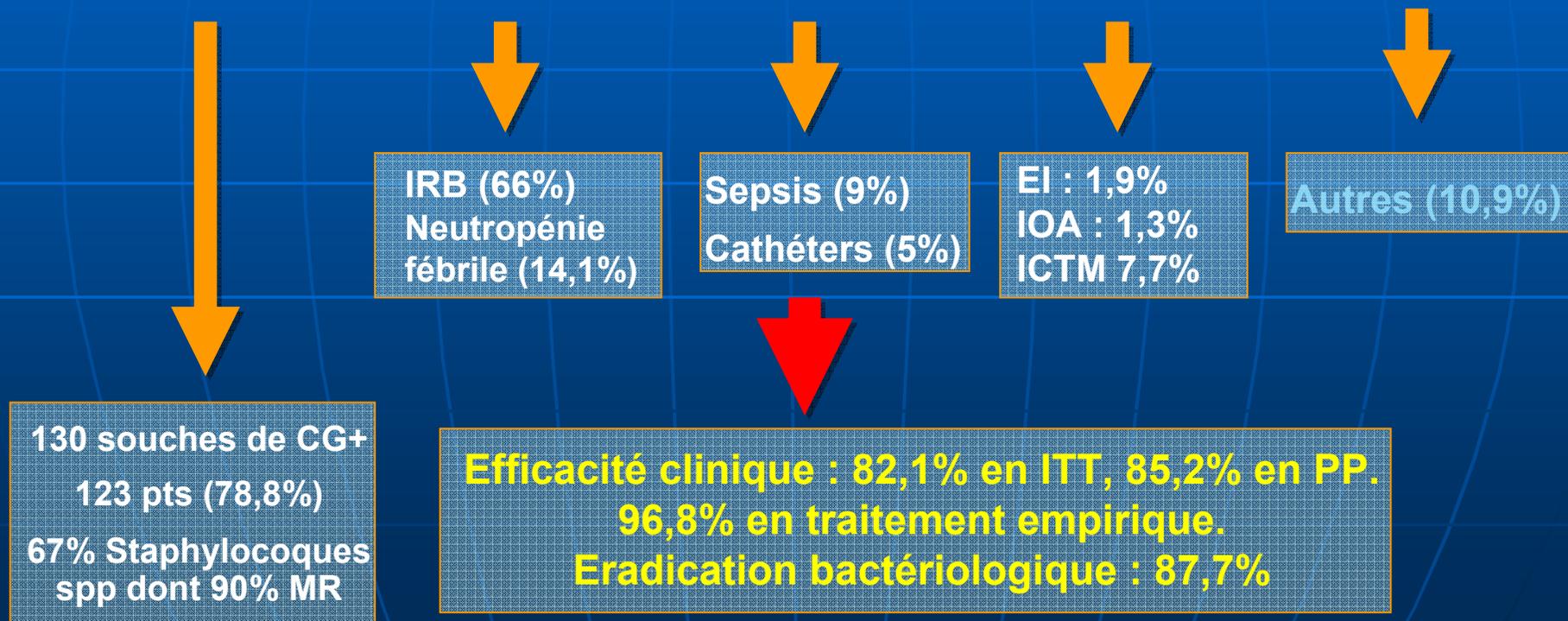
**Efficacité dans les infections à  
Cocci à Gram positif.**

# Teicoplanine et infections à Cocci à Gram positif

- Etudes rétrospectives :
  - Période : 1987 – 1994.
  - Effectifs faibles : 12 à 53 patients.
  - Différentes infections à CGP : réponse clinique allant de **54 à 92%**.
- Essais randomisés
  - Période : 1990-1994
  - Effectifs plus importants : 240 à 524 patients
  - Différentes infections à CGP : réponse clinique allant de **78 à 88%**.

# Teicoplanine et infections à Cocci à Gram positif

**Etude chinoise 2005 - 156 patients**  
Comorbidité (78,2%), immunodépression (28,2%),  
antibiothérapie antérieure (69,2%).



# Teicoplanine et infections à *S. aureus*

## ■ Méta-analyse :

- 18 études comparatives (vancomycine ou  $\beta$  lactamines) et 46 études non comparatives.
- > 3000 patients : diverses infections
- Teicoplanine : 6 mg/kg/j (400 mg/j)  $\rightarrow$  30 mg/kg/j (endocardites) en monothérapie ou en association avec un aminoside ou une  $\beta$  lactamine.

	Etudes non comparatives	Etudes comparatives
Succès clinique	<b>88,1%</b>	<b>81,8%</b>
Eradication bactériologique	<b>87,5%</b>	<b>84,6%</b>

# Teicoplanine et infections à SCN

- **Revue de la littérature : 828 infections diverses à SCN traitées par teicoplanine.**
  - **Etudes non comparatives : 685 pts**
  - **Etudes comparatives (vancomycine, ou  $\beta$  lactamines) : 170 pts**

	Etudes non comparatives 685 patients	Etudes comparatives (vancomycine) 170 patients
Succès clinique	<b>85-100%</b>	<b>80-88%*</b>
Eradication bactériologique	-	<b>78-88%**</b>

\* **Efficacité clinique comparable à la vancomycine mais significativement plus élevée que les  $\beta$  lactamines**

\*\* **Eradication bactériologique similaire**

# Teicoplanine et infections à Entérocoques

- **Etude Américaine non contrôlée : administration de la teicoplanine en cas d'intolérance à la vancomycine.**
  - **Succès clinique : 95%**
  - **Eradication bactériologique : 96%**
- **En cas de VRE :**
  - **Succès clinique : 82%**
  - **Eradication bactériologique : 85%**

**Efficacité en association chez l'adulte  
neutropénique fébrile<sup>(1)</sup>**

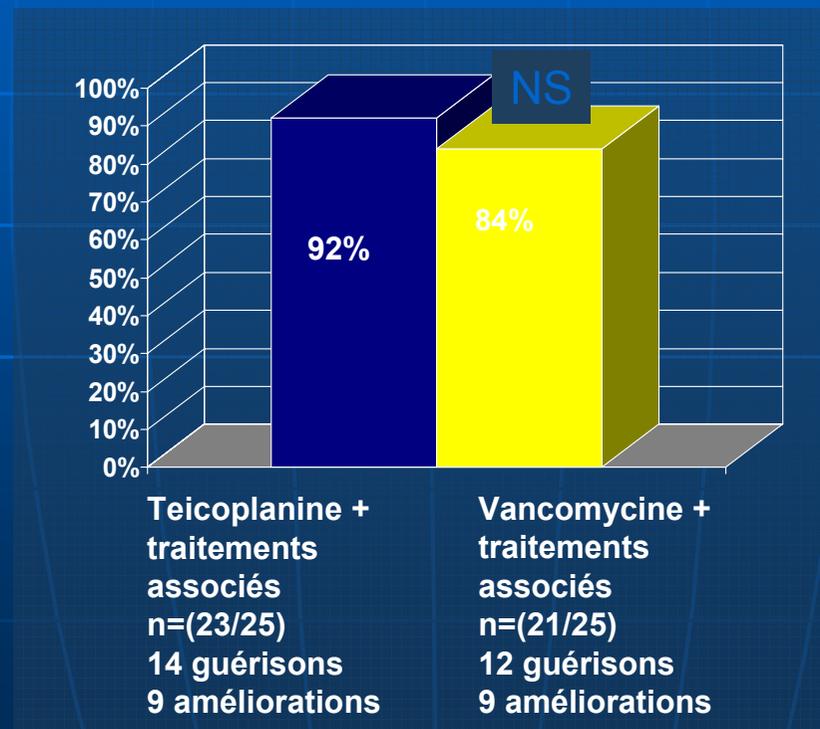


# Effacité chez l'adulte neutropénique fébrile<sup>(26)</sup>

## ■ Résultats

- 53 patients inclus, 50 évaluable (25 dans le groupe teicoplanine, 25 dans le groupe vancomycine)

- Efficacité



- **Guérison:** infection microbiologiquement ou cliniquement documentée guérie sous antibiothérapie

- **Amélioration:** chute de la température <38°C dans les premières 48 heures, amélioration des symptômes, état hémodynamique stable

# Efficacité chez l'adulte neutropénique fébrile (27)

- **Etude prospective (2008) : 100 cas consécutifs de neutropénie avec fièvre persistante > 72 h après une antibiothérapie empirique (91% piperacillin/tazobactam)**
  - **50 cas : teicoplanin (800 mg J1 puis 400 mg/j) + piperacillin/tazobactam + gentamicin (groupe T)**
  - **50 cas : vancomycin (2 g/day) + meropenem + levofloxacin (groupe V)**
  - **Succès : défervescence  $\geq$  7 jours et absence de signes d'infection évolutive**

■ **Succès clinique : groupe T : 76% et groupe V : 59% (p = 0,118).**

# Effacité chez l'enfant neutropénique fébrile<sup>(28)</sup>

- Etude comparant l'efficacité et la tolérance de la teicoplanine et la vancomycine
- 32 enfants (< 1000 PNN/mm<sup>3</sup>) : 52 bactériémies à CGP.
- 25 épisodes traités par teicoplanine (10 mg/kg/j) dont 6 en raison d'un red man syndrome à la vancomycine.
- 21 épisodes traités par vancomycine (40 mg/kg/j)
- Antibiotiques associés : ceftazidime + netilmicine.
- Documentation bactériologique dans tous les cas :
  - Staphylocoques spp. : 50 épisodes (dont 12% de S. aureus)
  - Streptocoques viridans : 2 épisodes.
- Déferescence à J3 - J4 :
  - groupe teicoplanine 29/31 (93,5%)
  - Groupe vancomycine : 18/21 (85,7%)
  - Réponse bactériologique : 100% dans les 2 groupes
  - 5/21 (23,8%) sous vancomycine ont développé une Ice rénale.

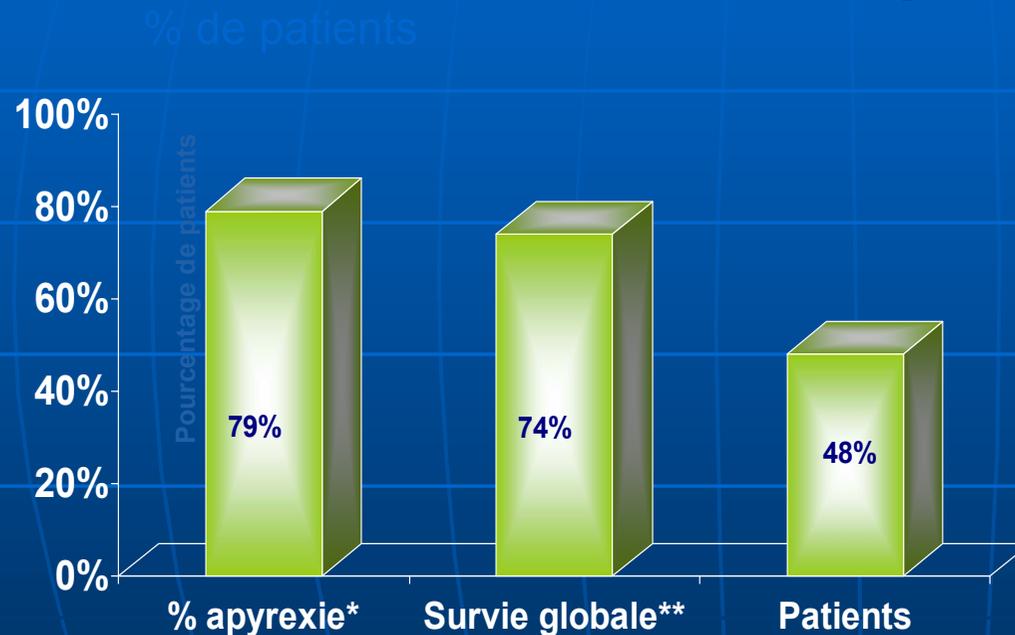
# **Efficacité en association dans les endocardites bactériennes de l'adulte**

# Etude rétrospective de l'utilisation de la teicoplanine en association dans le traitement des endocardites bactériennes (29)

- **Étude rétrospective (entre 1988-1994) multicentrique réalisée auprès de tous les malades hospitalisés et identifiés pour avoir reçu un traitement par teicoplanine pour endocardite bactérienne (n=101); 104 épisodes : 58 sur valve native / 46 sur prothèse**
- **Traitement\*** : 82 % des patients avaient reçu une antibiothérapie préalable
  - Teicoplanine 400 mg/12 h 3 fois puis 400 mg/j associée dans 90% des cas : à gentamicine (n= 45) ou rifampicine (n= 41) ou acide fusidique (n=15)
- **Principaux germes identifiés :**
  - *Streptococcus sanguis* (n=15) ; *S. aureus* (n=13) ;  
*Staphylococcus epidermidis* (n=10)
- **Durée médiane du traitement sous teicoplanine: 28 jours (de 3 à 83 jours)**

# Etude rétrospective de l'utilisation de la Teicoplanine en association dans le traitement des endocardites bactériennes<sup>(29)</sup>

## ■ Données d'efficacité (104 épisodes traités)



\* Au sein des 80 patients initialement fébriles

\*\* Taux de survie évalué chez les patients guéris après traitement médical seul, soit 50 patients

% patients ayant une valve native ou artificielle répondant aux critères de guérison sans intervention chirurgicale

- Médiane pour l'obtention de l'apyrexie = 48h

# Etude rétrospective de l'utilisation de la teicoplanine en association dans le traitement des endocardites bactériennes<sup>(30)</sup>

- Etude rétrospective multicentrique européenne : 115 patients traités par la teicoplanine : monothérapie ou association.

Endocardite	Association	Monothérapie	p
Valve native	<b>93%</b>	<b>85%</b>	> 0,05
Valve native / S. aureus	<b>84%</b>	<b>50%</b>	> 0,05
Valve prothétique	<b>75%</b>	<b>79%</b>	> 0,05
Valve prothétique/ S. aureus	<b>100%</b>	<b>67%</b>	> 0,05

- Faible effectif dans les 4 sous groupes.
- Association recommandée.
- Intérêt d'augmenter les doses de teicoplanine en cas de monothérapie.

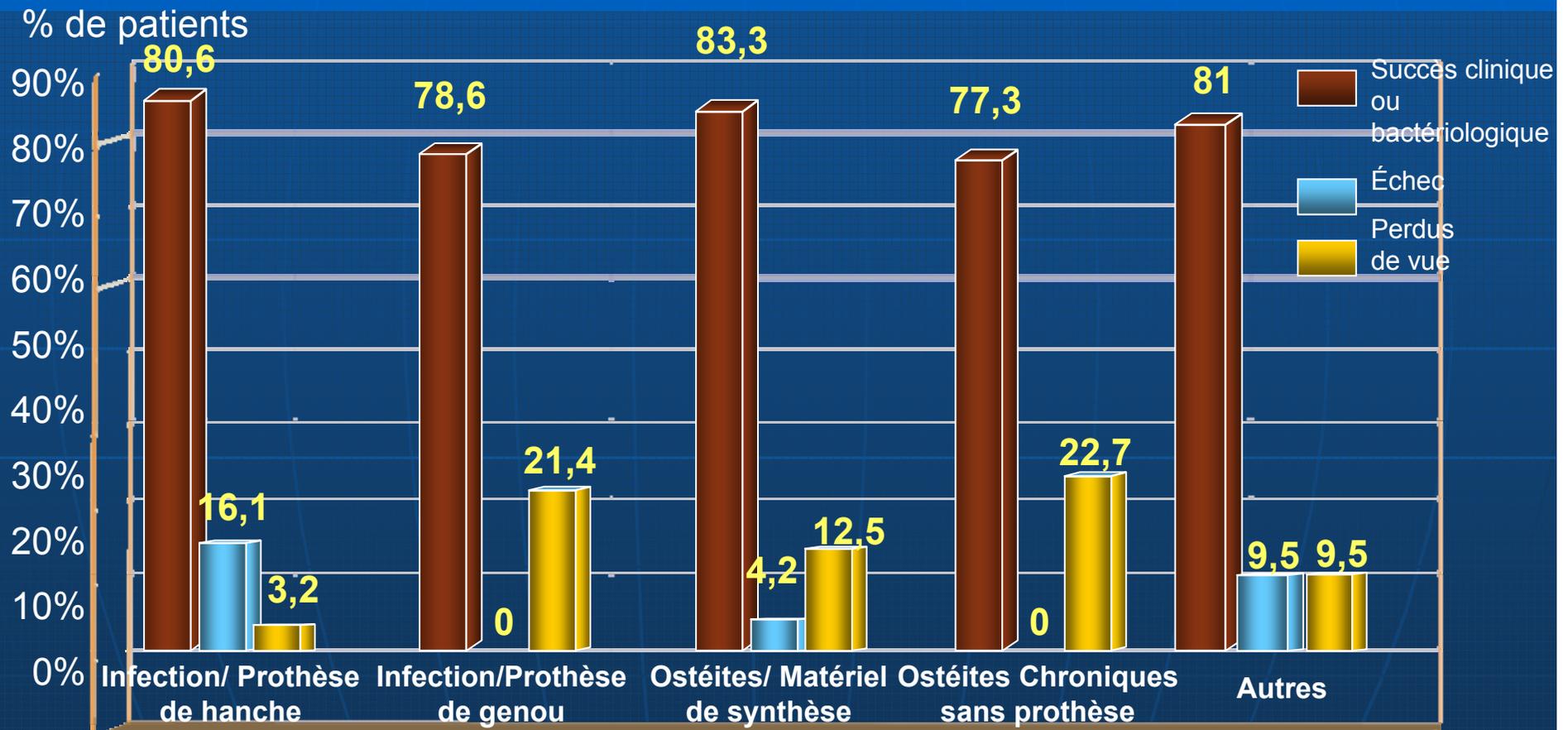
# **Efficacité en association dans les infections ostéo-articulaires de l'adulte**

# Etude rétrospective sur l'utilisation de la teicoplanine en association dans le traitement des infections ostéo-articulaires <sup>(31)</sup>

- Etude rétrospective multicentrique française menée de 1988 à 1994 réalisée chez 110 patients, soit 112 épisodes d'infections ostéo-articulaires sévères
- Durée d'évolution médiane de l'infection : 20,9 mois (1-300 mois)
- Suivi médian de 17,3 mois (1 semaine- 66 mois)
- **Teicoplanine : 400 mg/12 pendant 3 jours puis 400 mg/j pendant 51 jours en moyenne (6-707 j) associée à d'autres antibiotiques ; chirurgie chez 100 patients (incluant l'ablation du matériel prothétique)**
- Succès : absence de signes d'infection (clinique ou bactériologique)
- Principaux germes identifiés: ***S aureus* (n=72 dont 42 SAMR),  
SCN (n=33 dont 22 SCN MR)**

# Etude rétrospective sur l'utilisation de la teicoplanine en association dans le traitement des infections ostéo-articulaires (31)

**Résultats** (112 épisodes traités; 98 patients évaluables)



# Etude rétrospective sur l'utilisation de la teicoplanine en association dans le traitement des infections ostéo-articulaires <sup>(31)</sup>

## Résultats (suite)

- **Succès clinique : 81 % des cas évaluable**
- **Événements indésirables : 10% des patients**  
**(n=11)** (élévation transitoire de la créatinine n=2; élévation transitoire des transaminases n=2; éruption cutanée n=2; irritation veineuse n=1; neutropénie transitoire n=1; hypoacousie « subjective » n= 1; pancréatite n=1; épigastralgie n=1)

# Etude rétrospective sur l'utilisation de la teicoplanine en association dans le traitement des infections ostéo-articulaires (32)

- Etude multicentrique : LeFrock (1999)
- 342 malades : différents tableaux d'IOA.
- Aucune différence significative en terme de succès clinique n'était observée chez les malades ayant une ostéite et traités à 6 ou 12 mg/kg/j de teicoplanine (88% versus 96,1%).
- Par contre, chez les malades traités pour une **arthrite septique**, un succès ou une amélioration clinique était significativement plus fréquent chez les malades traités par 12 mg/kg/j que chez ceux traités par 6 mg/kg/j (93,6% versus 64,3%,  $p = 0,04$ ).

# Place des glycopeptides dans le traitement des infections ostéo-articulaires : recommandations Tunisiennes <sup>(33)</sup>

- Etude multicentrique : 372 cas d'IOA communautaires colligés entre 1998 et 2002 → **S. aureus** : principale bactérie responsable.
- Fréquence d'isolement dans les ≠ prélèvements microbiologiques
  - **65%** à partir d'hémocultures,
  - **53,5%** à partir de ponctions articulaires
  - **52%** à partir d'autres prélèvements (PE, perop., biopsies chir., ponction)
- Tous prélèvements confondus, **S. aureus** était isolé dans :
  - **75%** des OMA,
  - **52%** des arthrites et **40%** des ostéo-arthrites.

# Place des glycopeptides dans le traitement des infections ostéo-articulaires : recommandations Tunisiennes (33)

Germes	1 <sup>er</sup> Choix	Alternatives	Relais PO
<i>S. aureus</i> et SCN Méti-S	Pénicilline M <u>OU</u> C1G + aminoside	- RIF + FQ ou pristinamycine <u>OU</u> A. fusidique - FQ + pristinamycine <u>OU</u> A. fusidique	FQ
<i>S. aureus</i> et SCN Méti-R	Céfotaxime + fosfomycine <u>OU</u> <b>Glycopeptide + aminoside</b>	- Fosfomycine + rifampicine <u>OU</u> A. fusidique. <b>- Glycopeptide + fosfomycine</b> <b><u>OU</u> rifampicine</b>	Pristinamycine (si Erythro-S) FQ + rifampicine (Si Erythro-R)

# Place des glycopeptides dans le traitement des infections ostéo-articulaires : recommandations Tunisiennes (29)

Germes	1 <sup>er</sup> Choix	Alternatives	Relais PO
Streptocoques A et B, <i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilline	C3G <u>OU</u> clindamycine	Amoxicilline <u>OU</u> pristinamycine
Entérocoques	Amoxicilline + aminoside (sauf HNR)	<b>Glycopeptide + aminoside</b> (sauf HNR) <b>Glycopeptide + rifampicine</b>	Amoxicilline <u>OU</u> selon antibiogramme



# Indications

# Indications

- Antibiotiques réservés à l'usage hospitalier
- **Antibiotiques majeurs au cours des infections graves à Staphylocoques et Entérocoques multirésistants ou en cas d'allergie aux  $\beta$  lactamines.**
- **Indications :**
  - **antibiothérapie curative**
  - **et antibioprophylaxie.**

# Indications : traitement curatif

- **Infections sévères à Staphylocoques (SA et SCN) Méti-R**
- **Infections à Staphylocoques (SA et SCN) Méti-S uniquement en cas d'allergie aux  $\beta$  lactamines.**
- **Infections à Streptocoques, Pneumocoques et Entérocoques : particulièrement en cas de PSDP, Entérocoques résistants aux aminopénicillines ou d'allergie aux  $\beta$  lactamines.**
- **Traitement empirique des épisodes fébriles chez les patients neutropéniques :**
  - **Adjonction d'un glycopeptide est recommandée en cas de persistance de la fièvre après 48 heures d'une antibiothérapie anti-BGN (recommandations de l'OERTC).**
  - **En première intention dans les services où les données écologiques mettent en évidence un taux élevé d'infections documentées à Staphylocoques Méti-R.**

# Indications : traitement préventif

- **Prophylaxie de l'endocardite infectieuse chez les patients allergiques aux  $\beta$  lactamines.**



# Posologie adulte (1)

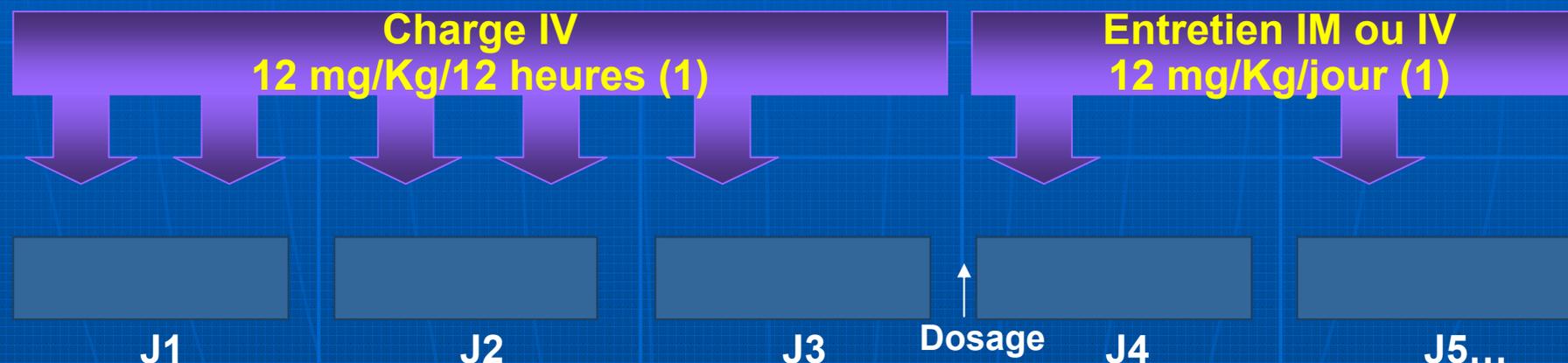
- **Traitement curatif chez l'adulte et le sujet âgé normo-rénaux**
  - 400 mg, soit **6 mg/kg IV le 1er jour**
  - Puis 200 mg/jour, soit **3 mg/kg IV ou IM**
- **Dans les infections de moyenne sévérité :**
  - Pneumopathies sans signes de gravité
  - De la peau et des parties molles
  - ORL
  - Urinaires hautes et basses, compliquées ou non
  - Autres infections de gravité modérée

# Posologie adulte (suite) <sup>(1)</sup>

- **Traitement curatif chez l'adulte et le sujet âgé normo-rénaux**
  - 400 mg, soit 6 mg/kg, IV toutes les 12 heures pendant 1 à 4 jours
  - Puis 400 mg/jour, soit 6 mg/kg IM ou IV
  - Pour atteindre et maintenir une concentration plasmatique résiduelle stable d'au moins 10 mg/l en HPLC – 15 mg/l en FPIA
- **Dans les infections sévères :**
  - Septicémies
  - Pneumopathies graves
  - Autres infections sévères

# Posologie adulte (suite)<sup>(1)</sup>

- **Dans les situations cliniques particulièrement sévères de l'adulte normo-rénal \* :**
  - CMI de la teicoplanine élevées (4-8 mg/l) vis-à-vis des bactéries
  - Diffusion tissulaire moindre (os, valve cardiaque) aux posologies usuelles
- **Pour atteindre et maintenir les concentrations sériques résiduelles recommandées : 20 à 30 mg/l en HPLC – 30 à 40 mg/l en FPIA**



Chez certains individus, en fonction des variabilités interindividuelles, 3 ou 4 injections de 12mg/kg toutes les 12 heures peuvent suffirent

En fonction des résultats du dosage de la concentration sérique résiduelle, des doses unitaires d'entretien supérieures à 12 mg/kg/j peuvent être nécessaires

\* Il est souhaitable de contrôler l'atteinte de la concentration sérique résiduelle recommandée par un dosage

1: Résumé des Caractéristiques du Produit

# Teicoplanine et infections ostéo-articulaires : intérêt d'une dose de charge élevée (2).

■ Efficacité clinique → obtention rapide de C. résiduelles suffisantes.



**Objectif : QI rés.  $\geq 8$**

Doses de charge	C. rés. à la 5 <sup>ème</sup> dose (48 h) (mg/l)	Quotient inhibiteur	
		CMI $\leq 2$ mg/l	CMI = 4 mg/l
<b><math>\geq 10</math> mg/kg/12 h x 5</b>	<b><math>35 \pm 16,4</math> (32,5)</b>	<b><math>\gg 10</math></b>	<b>8-9</b>
$< 10$ mg/kg/12 h x 5	$19 \pm 14,4$ (14,5)	$> 8$	$\approx 5$
400 mg/12h x 3 puis 400 mg/j	$12,4 \pm 5,5$ (12)	$\approx 6$	$\approx 3$

Une dose de charge de 12 mg/kg/12 h x 5 permet d'obtenir rapidement des C. rés. efficaces dès les premières 48 heures du traitement.

Cette dose de charge ne doit pas être adaptée à clairance rénale (sauf anurie)

2. Senneville E, Legout L, Corroyer B et al : Bon usage de la téicoplanine dans les infections ostéo-articulaires. Méd Mal Infect 2004 ; 34 (suppl 1) : S99-S102.

# Teicoplanine et infections ostéo-articulaires : intérêt de la pharmacodynamie<sup>(3)</sup>

La pharmacodynamie n'est discriminante que pour les souches ayant une CMI > 4 mg/l.

QI max >> 4  
Efficacité et PMR

Posologie quotidienne Teicoplanine	C. rés. à l'équilibre (mg/l)	Quotient inhibiteur et T > CMI			
		CMI < 1 mg/l	CMI 1 mg/l	CMI 2 mg/l	CMI ≥ 4 mg/l
6 mg/kg*	14	>> 10	14	7	3-4
12 mg/kg*	23	>> 20	23	11,5	5-6
15 mg/kg/48h*	24h : 22	>> 20	22	11	5-6
	48 h : 14 J 11 : 18	>> 10	14	7-9	4-5

\* Après 3 doses de charge de 12 mg/kg x 3

Objectif : QI rés > 8

T > CMI ≥ 100% jusqu'à CMI à 2 mg/l

QI max

CMI à 4 : 8-12

CMI 4 à 8 : 4-6

QI max

CMI à 4 : 15-26

CMI 4 à 8 : 7-13

# Teicoplanine et infections ostéo-articulaires : intérêt des doses alternées (4)

- Etude de Bantar : 15 malades
- Teicoplanine : **6 mg/kg/j pendant 3 jours puis tous les 2 jours**
- **13/15 succès cliniques**
- **C résiduelles : 6,7- 8 mg/l**
- **CMI de teicoplanine des SARM < 0,25 mg/l**
- **QI rés : 20 à 30.**

- QI rés. et CMI : facteurs importants

- Possibilité de traitement alterné par des doses peu élevées : si CMI basse

# Teicoplanine et infections ostéo-articulaires : intérêt des doses alternées (5-7).

- **Faible effectif : efficacité de la teicoplanine (9 malades/10) administrée**

**3 fois / sem (1000 mg - lundi, 1000 mg - mercredi et 1200 mg - vendredi) après une dose de charge de 800 mg/j pendant 3 jours.**

**Au cours de cette étude, les C. rés de teicoplanine : 10 à 20 mg/l.**

- **Résultats similaires dans une autre étude à condition que l'antibiothérapie soit associée à un traitement chirurgical adéquat.**
- **Des C. rés de 18 mg/l ont pu être obtenu chez 16 volontaires sains recevant de la teicoplanine 15 mg/kg/48 h après 3 D. charge de 12 mg/kg.**

■ **Ces données suggèrent que la dose alternée de teicoplanine pourrait être une alternative intéressante dans le traitement des IOA et mérite d'être évaluée par des études cliniques sur un effectif plus important.**

# Teicoplanine et infections ostéo-articulaires : Quelles posologies ?

Dose de charge : 12 mg/kg/12h x 3 à 5

Culture positive et détermination de CMI

CMI < 2 mg/l : 6 mg/kg/j

CMI > 2 mg/l : 12 mg/kg/j

[ou 15 mg/kg/48h]

Pas de documentation bactériologique

CMI critique : 4 mg/l

C. rés. : au moins 30 mg/l

12 mg/kg/j [ou 15 mg/kg/48h]

Le dosage sérique de la teicoplanine aide à l'obtention d'une posologie optimale.

💧 Le sous dosage expose au risque d'inefficacité thérapeutique et de sélection de résistance.

# Teicoplanine et vancomycine infections ostéo-articulaires : Quelles posologies ?

Dose de charge : 12 mg/kg/12h x 3 à 5

Culture positive et détermination de CMI

CMI < 2 mg/l : 6 mg/kg/j

CMI > 2 mg/l : 12 mg/kg/j

[ou 15 mg/kg/48h]

Pas de documentation bactériologique

CMI critique : 4 mg/l

C. rés. : au moins 30 mg/l

12 mg/kg/j [ou 15 mg/kg/48h]

Le dosage sérique de la teicoplanine aide à l'obtention d'une posologie optimale.

💧 Le sous dosage expose au risque d'inefficacité thérapeutique  
et de sélection de résistance.

Vancomycine : 60 – 100 mg/kg/j en PC PSE + Dosage sérique

# Teicoplanine et infections ostéo-articulaires : mentions légales

Mentions légales du Vidal 2006 pour les situations cliniques particulièrement sévères dont les infections ostéo-articulaires :

- D. charge de 12 mg/kg/12h x 3 à 5
- puis D. unitaire pouvant aller jusqu'à 12 mg/kg ou plus si nécessaire

■ Mentions légales Tunisiennes (Mars 2005) :

■ Traitement d'attaque : 6 mg/kg/12h pendant 1 à 4 jours.

■ Traitement d'entretien : 6 mg/kg/j.

■ Dans certaines situations cliniques dont les infections ostéo-articulaires, des doses unitaires d'entretien plus élevées pouvant aller jusqu'à 12 mg/kg et plus si nécessaire.

# Teicoplanine et endocardites infectieuses

- Il est préférable d'utiliser la teicoplanine en association avec un aminoside ou la rifampicine :
  - Posologie de teicoplanine : 6 – 10 mg/kg/j.
  - Adaptation de la posologie en fonction de la résiduelle qui doit être > 20 mg/l.
  - Endocardites à Entérocoques : infections expérimentales (modèles PK/H) et étude sur un faible effectif
    - efficacité similaire de l'association ampicilline (2 g x 4/j) + gentamicine (1mg/kg x 3) à l'association Teicoplanine + gentamicine en DUJ.
    - **Teicoplanine : 10 mg/kg/j + gentamicine 4-5 mg/kg/j**
- En cas de monothérapie : des posologies de 12 mg/kg/j (→ C. rés ≈ 20 mg/l) sont conseillées.

8. Lopez p: Efficacy of teicoplanin-gentamicin given once a day on the basis of pharmacokinetics in humans for treatment of enterococcal experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 ; 45(5):1387-93.

9. M. Vendittia\*, A. Tarasia, A. Caponea, M. Galiéa, F. Menichettib, P. Martinoc and P. Serraa Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1997) 40, 449–452

# Posologie adulte : insuffisance rénale et hémodialyse <sup>(10)</sup>.

- La teicoplanine peut être administrée chez l'insuffisant rénal.
- En cas d'hémodialyse : la quantité d'antibiotique épurée est très faible.
- L'allongement important de la demi-vie sérique lié à la diminution de l'élimination de la teicoplanine impose l'allongement de l'intervalle entre les prises :
  - 3 doses de charge de 6 mg/kg toutes les 12 heures
  - Dose d'entretien de 6 mg/kg/72 heures permet d'obtenir des résiduelles de l'ordre de 8 mg/l à 48 heures.
  - Posologie adaptée (intervalle entre les prises) en fonction des

<sup>10</sup> Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet 2000 ; 39(3) : 167-83.

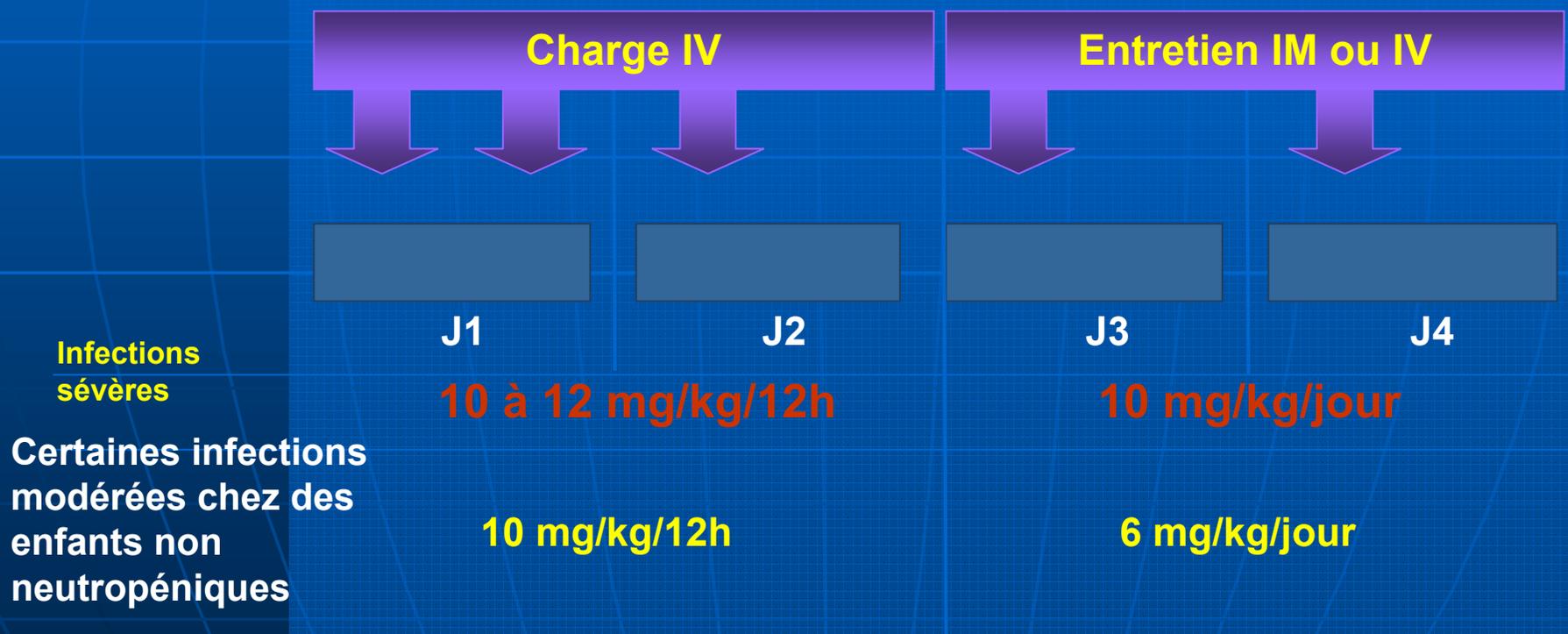
**résiduelles.**

# Posologie adulte : situations particulières <sup>(11)</sup>

- **Personnes âgées : il convient de s'assurer de la fonction rénale avant d'administrer la posologie habituelle de l'adulte**
- **Grands brûlés et toxicomanes : l'élimination de la teicoplanine semble plus rapide → la posologie devra être adaptée aux concentrations sériques.**

# Posologie enfant et nourrisson (à l'exclusion du nouveau-né\*)<sup>(1)</sup>

- **Traitement curatif chez l'enfant et le nourrisson normo-rénal à l'exclusion du nouveau né\***
  - Pour atteindre et maintenir une concentration plasmatique résiduelle stable d'au moins 10 mg/l en HPLC – 15 mg/l en FPIA



\* La teicoplanine est contre-indiquée chez le nouveau-né

1: Résumé des Caractéristiques du Produit.

# Posologie enfant et nourrisson normo-rénal (à l'exclusion du nouveau-né\*) (1)

## ■ Dans certaines situations cliniques particulièrement sévères

- CMI de la teicoplanine élevées (4-8 mg/l) vis-à-vis des bactéries
- Pharmacocinétique sérique difficilement prévisible (grand brûlés, malades de réanimation...)
- Diffusion tissulaire moindre (os, valve cardiaque)

Le contrôle des concentrations plasmatiques résiduelles est nécessaire lors du traitement d'attaque afin de vérifier qu'une concentration plasmatique résiduelle comprise entre **20 à 30 mg/l en HPLC** ou **30 à 40 mg/l en FPIA** est atteinte, et pendant le traitement d'entretien pour vérifier le maintien de ces concentrations.

# Antibioprophylaxie des endocardites infectieuses en cas de soins dentaires ou sur les VAS sous anesthésie générale <sup>(12)</sup>

	Produits	Posologies et voie d'administration	
		Avant (dans l'heure précédant le geste)	Après (6 heures plus tard)
Pas d'allergie aux bêtalactamines	Amoxicilline	2 g i.v. (perfusion 30 mn)	1 g per os
Allergie aux bêtalactamines	Téicoplanine  Ou Vancomycine	400 mg i.v. (directe)*  1 g IV	Pas de 2 <sup>e</sup> dose  Pas de 2 <sup>e</sup> dose

\* A l'induction anesthésique

# Antibioprophylaxie des endocardites infectieuses en cas de gestes sur l'appareil urinaire ou digestif (12)

	Produits	Posologies et voies d'administration	
		Avant (dans l'heure précédant le geste)	Après (6 heures plus tard)
<b>Pas d'allergie aux bêtalactamines</b>	<b>Amoxicilline puis Gentamicine</b>	<b>2 g IV (perf. 30 mn) 1,5 mg/kg IV (perf. 30 mn) ou IM</b>	<b>1 g per os* Pas 2<sup>ème</sup> dose</b>
<b>Allergie aux bêtalactamines</b>	<b>Téicoplanine puis Gentamicine  OU vancomycine</b>	<b>400 mg i.v. (directe)*  1.5 mg/kg IV (perf. 30 mn) ou IM  1 g IV</b>	<b>Pas de 2<sup>e</sup> dose  Pas de 2<sup>e</sup> dose</b>

\* A l'induction anesthésique

# Tolérance

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques

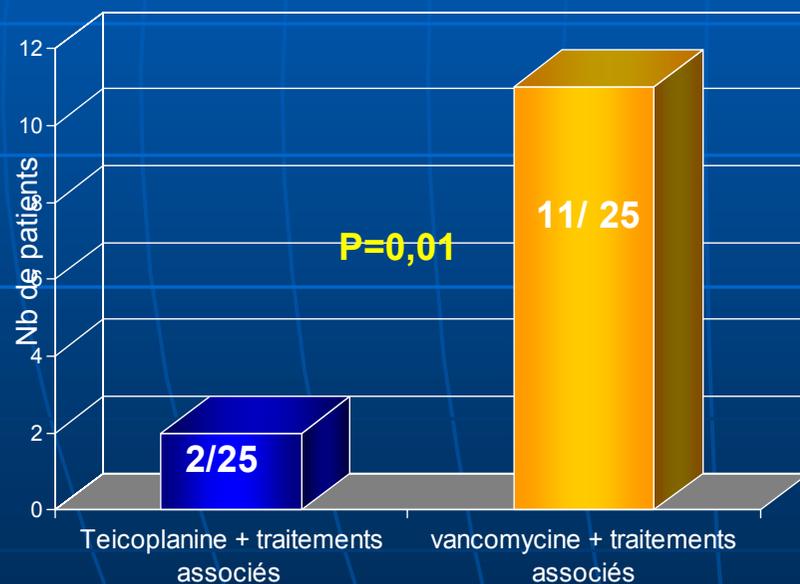
# Données de tolérance : teicoplanine <sup>(13)</sup>

- **Base de données** (études cliniques et données PMS européennes)
  - 3 377 patients
- **347 patients (10,3%) ont rapporté au moins un effet indésirable**
  - 2,6% de réactions allergiques
  - 1,7% d'intolérance locale
  - 1,7% d'altération de la fonction hépatique
  - 0,6% d'altération de la fonction rénale
  - 0,3% ototoxicité
- **Pas d'influence de l'âge ou de la dose jusqu'à 10 mg/kg/12h**

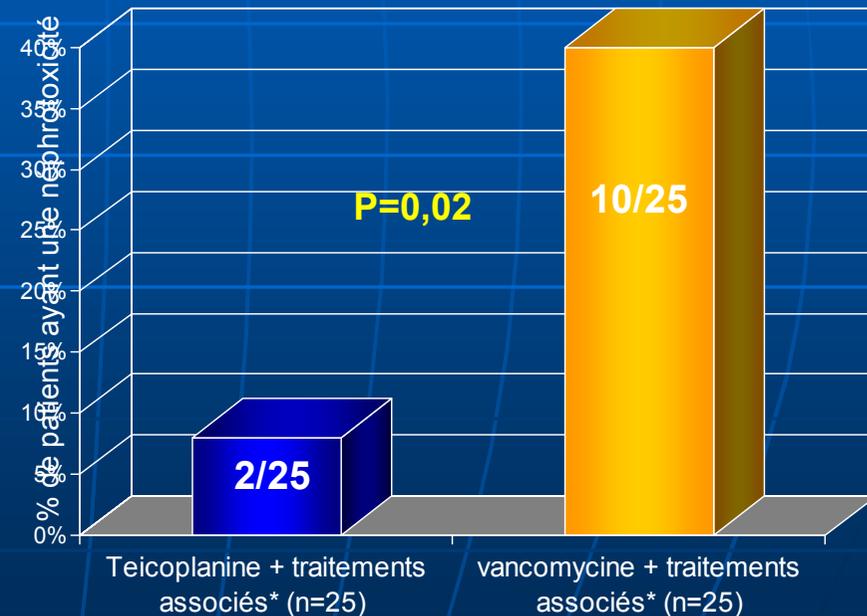
# Tolérance de la Teicoplanine vs Vancomycine<sup>(15)</sup>

➤ 50 patients neutropéniques (25 dans le groupe teicoplanine, 25 dans le groupe vancomycine)

- Néphrotoxicité : définie par une augmentation de la créatininémie  $> 1,1$  mmol/L au-delà de la normale pour les hommes et  $> 1$  mmol/L pour les femmes



**Evènements indésirables**



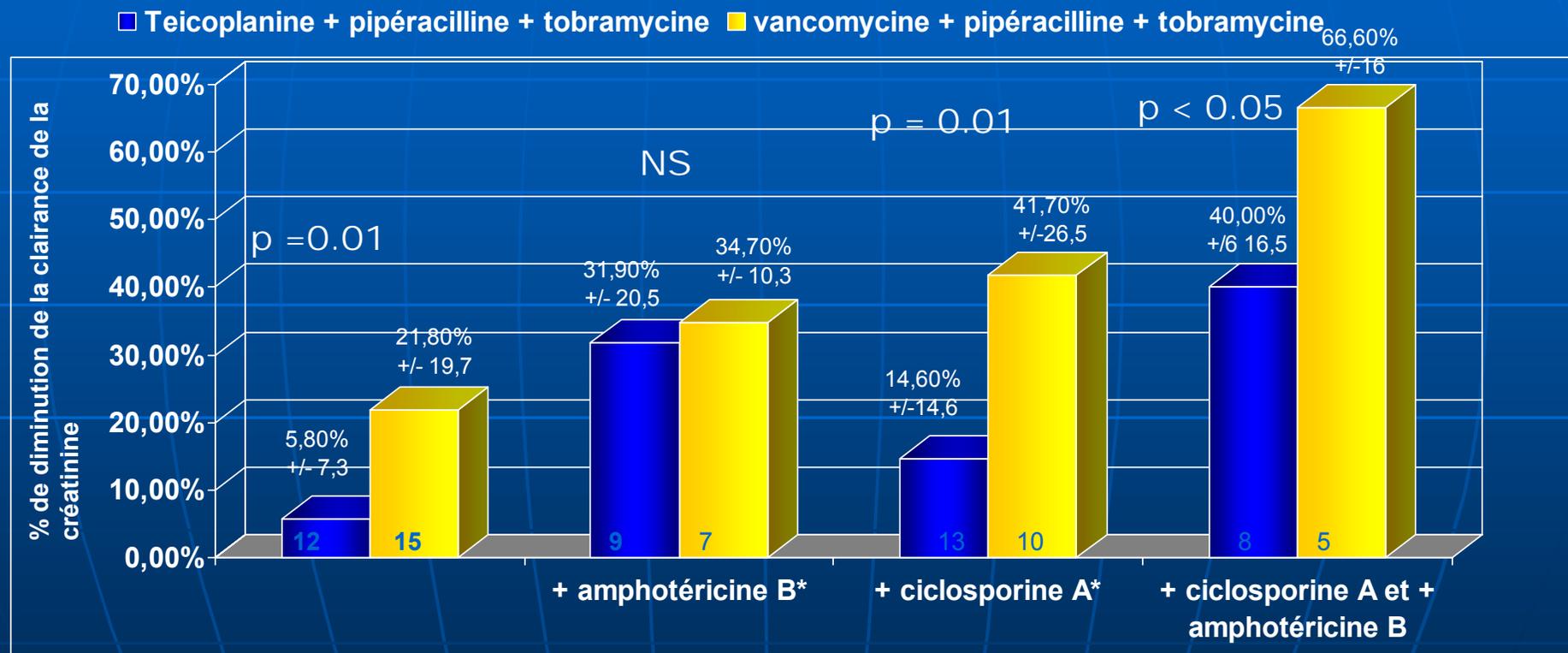
**Fréquence de la néphrotoxicité**

\* Un patient sans tobramycine dans chaque groupe

15. Kureishi A. et coll. Double-blind comparison of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenic patients receiving concomitant tobramycin and piperacillin: effect on cyclosporin A-associated nephrotoxicity. Antimicrobiol. Agents Chemother. 1991; 35 (11) : 2246-2252

# Tolérance rénale de la Teicoplanine vs Vancomycine<sup>(15)</sup>

- **Pourcentage moyen de diminution de la clairance de la créatinine par groupe de traitement (versus valeur de base)\*\***



\*Les traitements étant administrés à des périodes différentes, un même patient peut appartenir à plusieurs groupes de traitement . \*\*Les résultats sont exprimés en moyenne +/- écarts types

15. Kureishi A. et coll. Double-blind comparison of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenic patients receiving concomitant tobramycin and piperacillin: effect on cyclosporin A-associated nephrotoxicity. Antimicrobiol. Agents Chemother. 1991; 35 (11) : 2246-2252

# Tolérance rénale de la Teicoplanine vs Vancomycine<sup>(16)</sup>

- **Etude prospective (2008) : 100 cas consécutifs de neutropénie avec fièvre persistante > 72 h après une antibiothérapie empirique (91% piperacillin/tazobactam)**
  - 50 cas : teicoplanin (800 mg J1 puis 400 mg/j) + piperacillin/tazobactam + gentamicin (groupe T)
  - 50 cas : vancomycin (2 g/day) + meropenem + levofloxacin (groupe V)
- **Succès clinique : similaire**
- **Toxicité rénale : groupe T : 11% et groupe V : 17% (p = 0,062).**

# Tolérance rénale de la Teicoplanine vs Vancomycine<sup>(16)</sup>

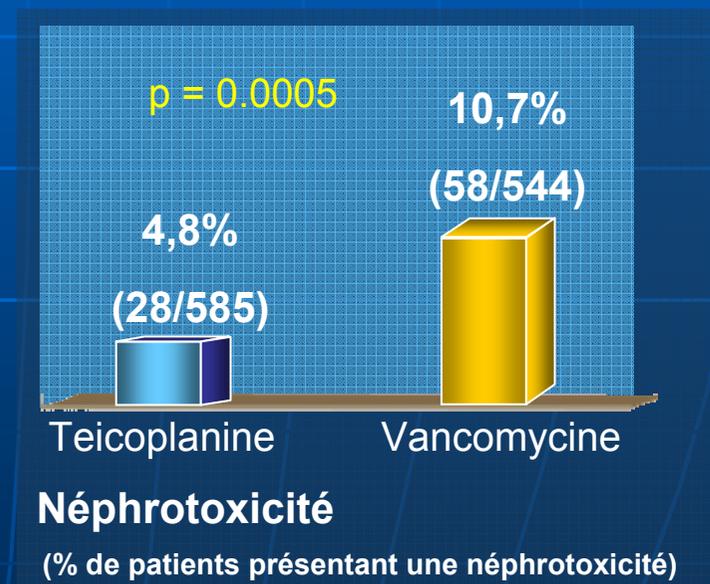
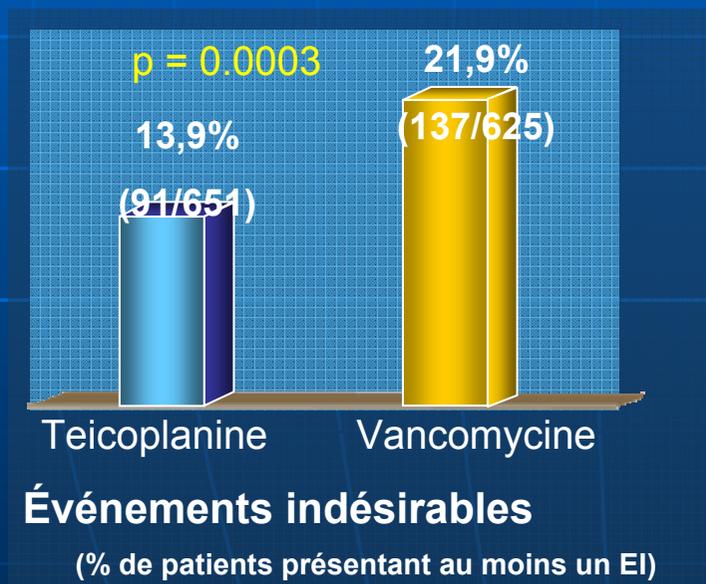
- Chez les patients recevant l'amphotéricine B :
  - élévation de la créatininémie
    - Groupe T : 0,9 mg/dl (0,8–1,1) à 1,2 mg/dl (0.9–1.5)
    - Groupe V : 0,9 mg/dl (0,8–1,08) à 1,55 mg/dl (1.33–2.23) ( $p < 0.001$ )
  - Créatininémie : taux X 2
    - Groupe T : 9%
    - Groupe V : 56% ( $p = 0,003$ ).
  - Analyse multivariée : **amphotéricine B ( $p < 0,001$ ) et vancomycine ( $p = 0,002$ ) apparaissent comme deux facteurs indépendants de néphrotoxicité.**

# Données de tolérance (17)

- **Résultats d'une méta-analyse de 11 études comparatives**
  - portant sur un total de 1276 patients en Europe et aux États-Unis
  - Inclus dans 11 études cliniques randomisées (dont 3 études en double aveugle)
  - traités par teicoplanine : n = 651 (200 mg, 400 mg ou 6 mg/kg/j, 7 à 22 jours)
  - ou Vancomycine: n = 625 (750 mg-1000 mg ou 8-30 mg/kg/12h, 8 à 16 jours)\*
- **Efficacité clinique équivalente : succès clinique**
  - 78,8% avec Teicoplanine (435/552) vs 77,2% avec Vancomycine (405/523) [ns]
- **Evaluation de la tolérance :**
  - Durant les 11 études, les patients étaient suivis afin de détecter l'apparition d'évènements indésirables
  - L'intensité de ces derniers était quantifiée en léger, modérée et sévère
  - L'imputabilité au traitement était déterminée par les investigateurs

# Données de tolérance (17,18)

- **Résultats d'une méta-analyse de 11 études comparatives portant sur un total de 1276 patients traités par Teicoplanine ou Vancomycine**
- **Résultats de tolérance\***



\* **Fréquence de prescription de médicaments néphrotoxiques (aminosides) similaire dans les 2 groupes.**

17. Wood M.J. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. JAC 1996 ; 37, 209-222

18. Finch R.G. : Safety and efficacy of glycopeptids antibiotics. J Antimicrob Chemotherapy 2005 ; 55 suppl S2 : 5-13.

# Données de tolérance (17,18)

- Résultats d'une méta-analyse de 11 études comparatives

Le risque de néphrotoxicité après traitement par la vancomycine est plus important en cas :

- d'altération préalable de la fonction rénale,
- d'association avec un aminoside (22-35%) ou d'autres médicaments néphrotoxiques (amphotéricine B, ciclosporine, cisplatine, diurétiques de l'anse).

- L'effet indésirable le plus fréquemment observé avec la vancomycine : **veinite locale** (pH acide) (3-30%), pour réduire ce risque il faut avoir recours à une dilution suffisante et une perfusion lente.

17. Wood M.J. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. JAC 1996 ; 37, 209-222

18. Finch R.G. : Safety and efficacy of glycopeptid antibiotics. J Antimicrob Chemotherapy 2005 ; 55 suppl S2 : 5-13.

# Données de tolérance (19)

- L'administration rapide de vancomycine expose au risque de **red man syndrome** (érythème du cou et des épaules, prurit, dyspnée, sensation d'angoisse) lié à la libération d'histamine.
- La toxicité de la teicoplanine (fièvre, rash) est dose dépendante.
- Etude de LeFrock (342 pts) :

	Fièvre	Rash
6 mg/kg/j	5,6%	7,4%
12 mg/kg/j	13,1%	15,4%

# Principaux effets indésirables

- **Eruption cutanée : 8,8%**
- **Manifestations hépatiques : 1- 9%**
  - Élévation transitoire des transaminases et/ou des phosphatases alcalines
- **Troubles hématologiques (thrombopénie) réversible : 3,4 – 8%**
- **Réactions locales : 1-2%**

# Contre-indications

## ■ **Absolues**

- Hypersensibilité à la teicoplanine
- Chez le nouveau-né

## ■ **Relatives**

- Déconseillé durant la grossesse et pendant la période de l'allaitement : absence d'information disponible sur le passage transplacentaire et dans le lait maternel.

# Mises en garde et précautions d'emploi

- **Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale.**
- En cas de traitement prolongé et/ou à des doses élevées, il est conseillé d'effectuer une **surveillance régulière de l'hémogramme et des fonctions hépatique et rénale.**
- En cas de traitement prolongé chez des patients ayant une insuffisance rénale ou en cas d'administration concomitante ou successive de médicaments pouvant avoir des effets ototoxiques et/ou néphrotoxiques, des examens répétés des fonctions rénale et auditive doivent être effectués
- **Administrer avec prudence chez les patients ayant une hypersensibilité connue à la vancomycine du fait du risque de réaction croisée possible**
- Ce médicament contient du sodium : 11 mg/flacon de 200 ou 400 mg
- Association avec les anticoagulants oraux : comme avec les autres antibiotiques, surveiller l'INR en cas d'infection

# Conclusion

- Glycopeptides : antibiotiques bactéricides.
- Bactéricidie :
  - lente mais augmente avec le temps,
  - de type mixte : essentiellement temps dépendant.
- Spectre limité aux bactéries à Gram positif.
- Teicoplanine :
  - Liposolubilité élevée : meilleure diffusion tissulaire.
  - Caractère et hydrosolubilité : administration par voie IM.
  - Liaison protéique importante : diffusion tissulaire importante et soutenue dans le temps.
  - Longue demi-vie : une administration quotidienne.

# Conclusion

- Les glycopeptides occupent une place importante dans le traitement des infections à Cocci à Gram positif :
  - En cas de résistance bactérienne :
    - Infections à Staphylocoques (SA et SCN) Méti-R.
    - Infections à Entérocoques Ampicilline-R.
  - En cas d'allergie aux  $\beta$  lactamines.
- Vancomycine : infections à SCN et infections du SNC
- Teicoplanine : infections à SARM et Entérocoques
  - Plusieurs avantages :
    - Maniabilité de la posologie en fonction du terrain et de la gravité du tableau clinique avec un passage rapide à la DUJ ou même / 2 jours.
    - Bonne tolérance
    - Possibilité de l'administration par voie IM permettant une réduction de la charge du travail et des coûts