

Utilisation de la dalbavancine dans les infections ostéoarticulaires

Point de vue microbiologique

4 février 2026 – Marie Henry

CRIOGO – CHU Rennes



Plan



Microbiologie des infections ostéoarticulaires



Dalbavancine : quelques rappels et spectre microbiologique



Dalbavancine et biofilm ?



Sensibilité des souches



Résistance : état des lieux

Microbiologie des IOA

Type d'infection	Modes de contamination	Étiologies bactériennes principales
Arthrites aiguës	Hématogène	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , entérobactéries Autres : <i>N. gonorrhoeae</i>
	Inoculation directe	Intra-articulaire : <i>S. aureus</i> , <i>SCN</i> , <i>C. acnes</i>
		Morsure : <i>P. multocida</i> , <i>Capnocytophaga spp.</i>
Ostéomyélites	Hématogène	Nouveau-né : <i>S. aureus</i> , <i>S. agalactiae</i> , entérobactéries
		Enfant : <i>K. kingae</i>
		Drépanocytaire : <i>Salmonella spp.</i>
Spondylodiscites		<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , entérobactéries, BK
IOA post-opératoires	Contamination directe	<i>S. aureus</i> , entérobactéries, <i>Bacillus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , polymicrobien ++
	Contamination peropératoire	<i>Staphylococcus spp.</i>
IOA sur matériel	Postopératoires précoces	<i>S. aureus</i> , <i>SCN</i> , <i>C. acnes</i>
	Hématogènes	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , entérobactéries
	Chroniques	Germes cutanés à croissance lente : <i>C. acnes</i> , coryné, <i>SCN</i>

Microbiologie des IOA

Étude observationnelle multicentrique descriptive : cohorte de 27 483 patients adultes admis entre 2014 et 2019 dans 23 des 30 centres de référence CRIOAc

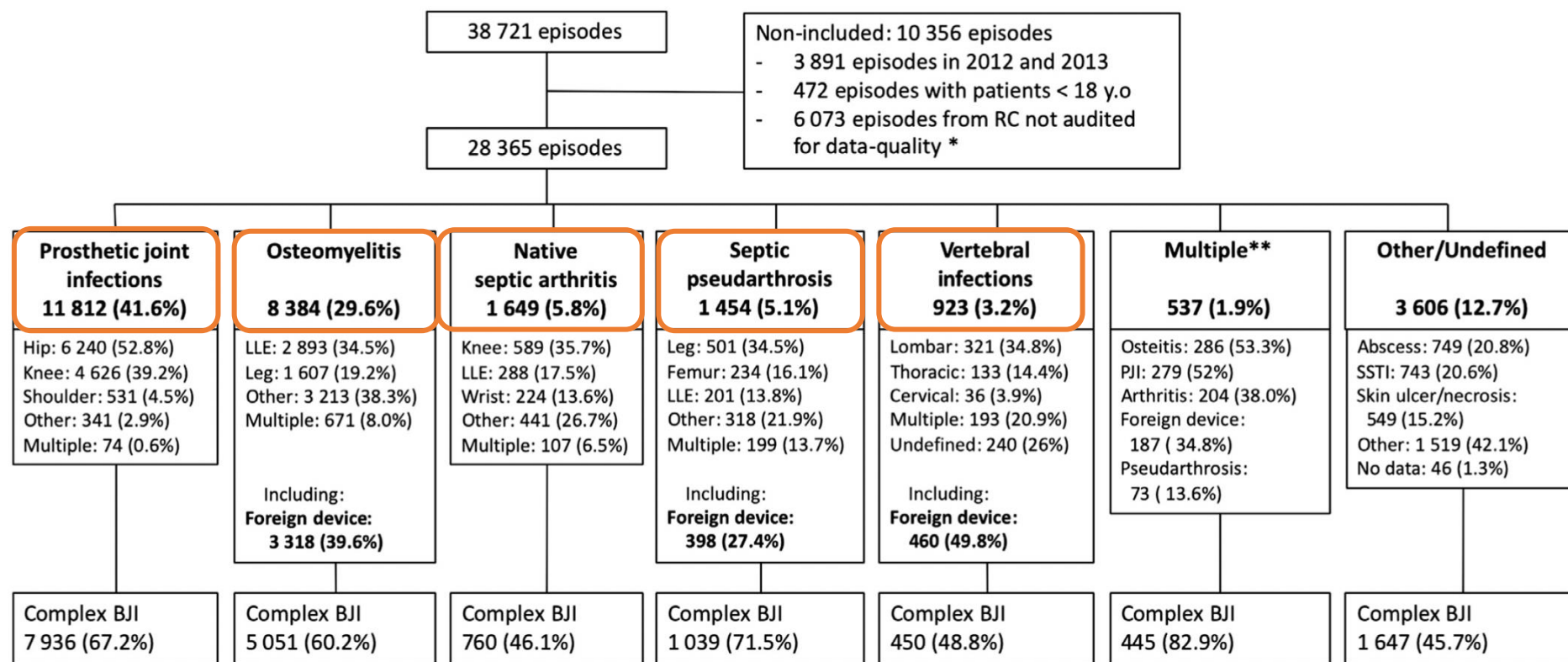


Fig. 1. Flow chart of infectious episodes by type of infection.

* 80 patients were seen in several reference centers; ** refers to multiple mechanisms and multiple sites; PJI: Prosthetic joint infections; LLE: lower limb extremity, i.e. foot and ankle; SSTI: Skin and soft tissue infection; BJI: bone and joint infections.

Microbiologie des IOA

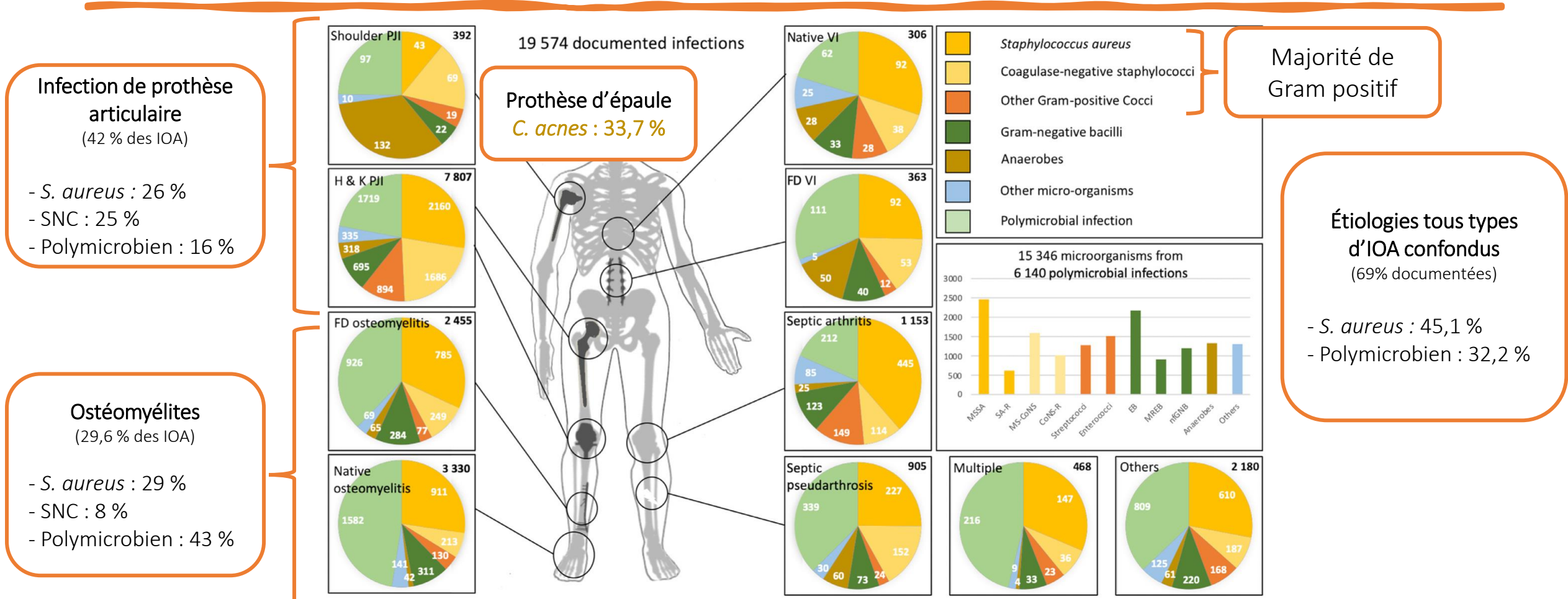


Fig. 2. Microbiology of bone and joint infections presented in multidisciplinary meetings.

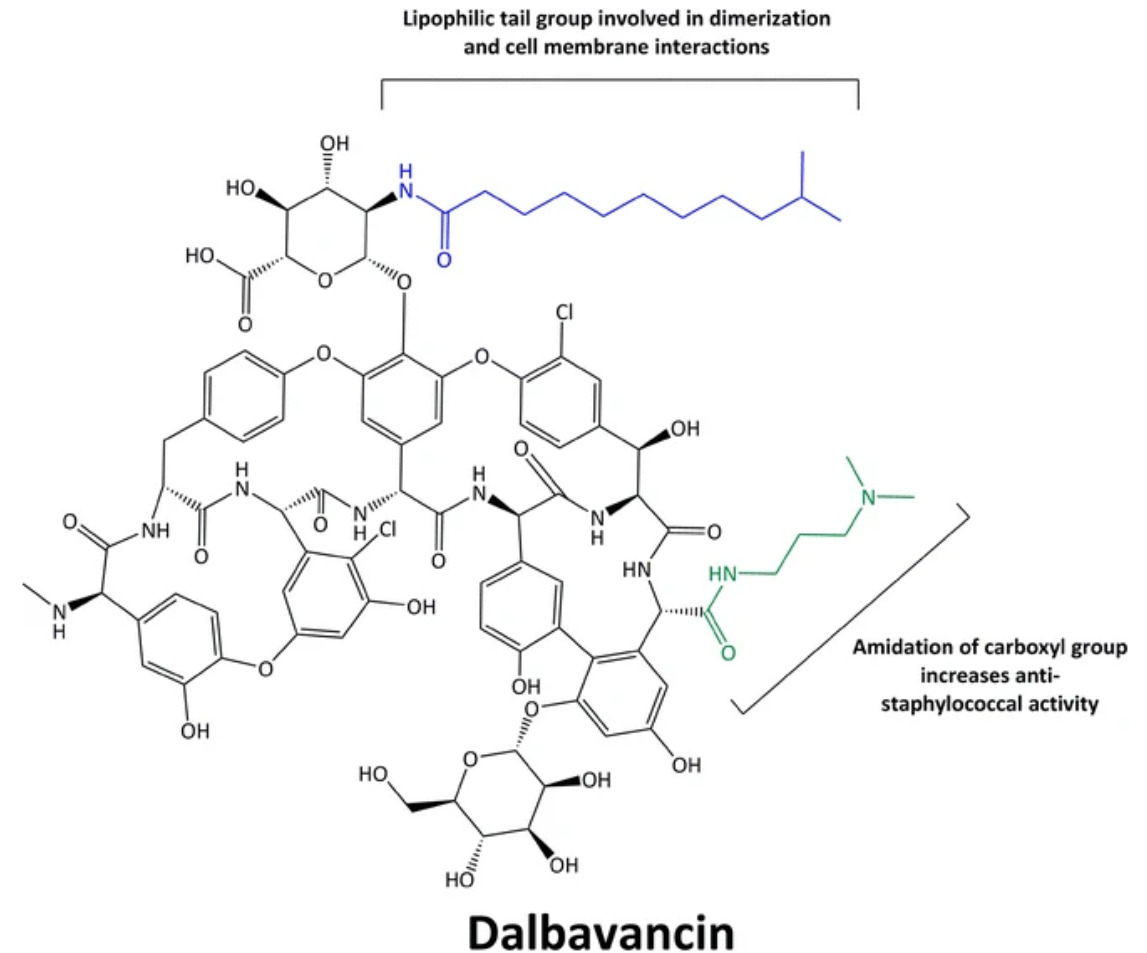
PJI: Prosthetic Joint Infection; H & K PJI: PJI of hip and knee; FD: foreign device; VI: vertebral infections; MSSA: Multi-susceptible *Staphylococcus aureus*; SA-R: *Staphylococcus aureus* with resistance; MS-CoNS: Multi-susceptible Coagulase-negative staphylococci; CoNS-R: Coagulase-negative staphylococci with resistance; EB: Enterobacteriaceae; MREB: EB with resistance; nFNGB: non-fermentative Gram negative bacilli.

Dalbavancine : quelques rappels

- **Lipoglycopeptide**

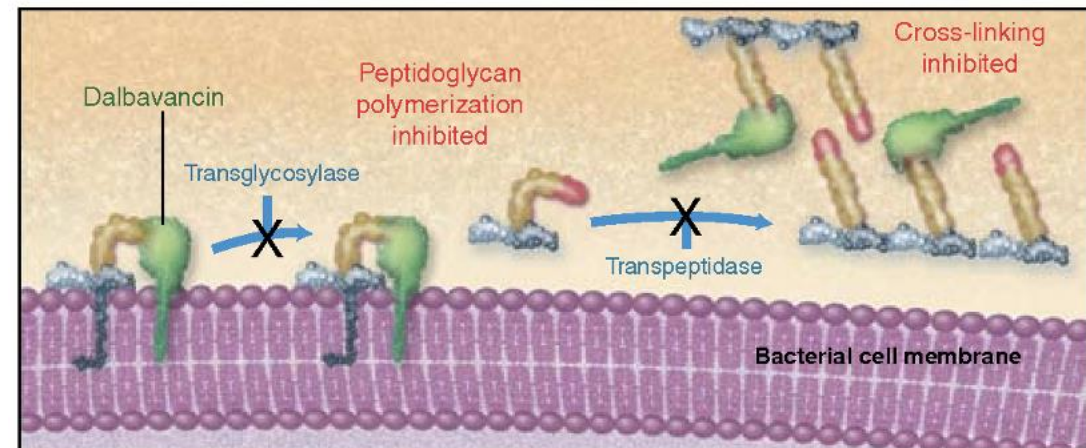
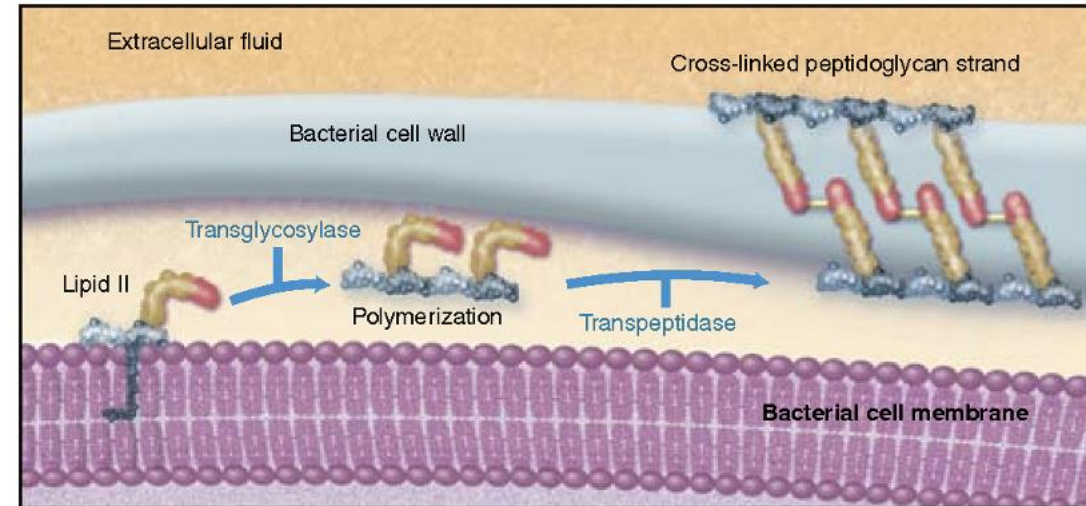
- Glycopeptide de 2^{ème} génération
- Dérivé semi-synthétique de la teicoplanine
- Longue durée d'action : $t_{1/2} \approx 14$ jours
- Approuvée par la FDA (2014) et l'EMA (2015)
- Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous

Mais utilisation étendue à diverses infections à Gram positif hors AMM



Dalbavancine : mécanisme d'action

- Inhibition de la synthèse de la paroi
 - Liaison aux résidu terminaux D-alanyl-D-alanine des précurseurs du peptidoglycane (lipide II)
 - Inhibition de la transglycosylation
→ inhibe la polymérisation
 - Inhibition de la transpeptidation
→ inhibe la réticulation



Dalbavancine : spectre d'activité

- → exclusivement actif sur les Gram positif
- $\simeq$ glycopeptides
- *Staphylococcus spp.*
 - *S. aureus* y compris MRSA et VRSA
 - Staphylocoques à coagulase négative y compris souches méthicillino-résistantes
- *Enterococcus spp.*
 - *E. faecalis*
 - *E. faecium*

Y compris les souches VRE vanB

- *Streptococcus spp.*
 - Streptocoques A, C et G
 - Streptocoques du gr. *viridans*
 - *S. pneumoniae*
- Bacille à Gram positif : *Corynebacterium*, *Cutibacterium acnes*, *Bacillus spp.*

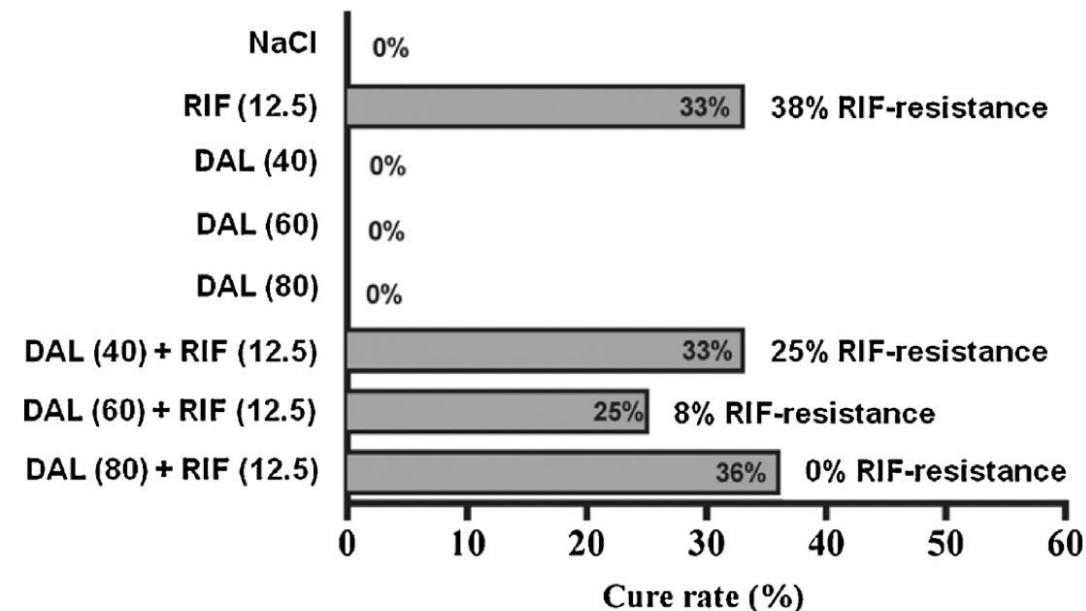
Dalbavancine et biofilm ?

Baldoni et al., International Journal of Antimicrobial Agents, 2013 : modèle *in vivo*

Étude de l'activité de la DBV contre le **SARM** planctonique et le biofilm dans un modèle d'infection sur corps étranger chez des cobayes (détermination CMB)

Résultats : réduction du SARM planctonique mais pas d'effet sur le biofilm

→ réduction du biofilm quand DBV associée à la rifampicine

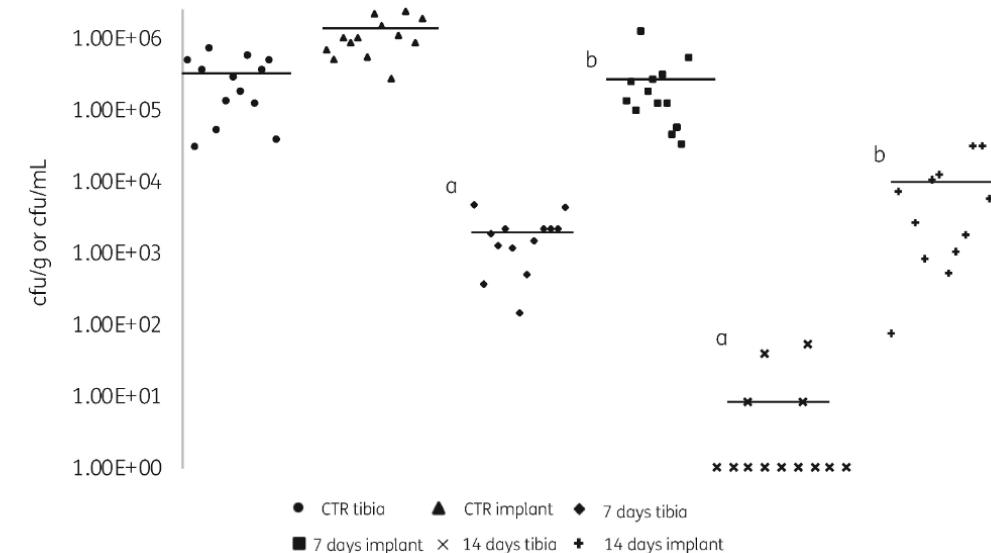


Dalbavancine et biofilm ?

Silva et al., The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2020

- Évaluation de l'efficacité de la DBV contre les infections liées au biofilm du **SARM** dans les implants orthopédiques *in vivo* chez des rats
- Résultats : réduction significative du nombre de CFU, dans le tibia et dans l'implant pour les groupes 1 et 2
- A l'issue de l'expérience
 - Groupe témoin → infection grave
 - Groupe 1 : 7 jours de DBV → infection modérée
 - Groupe 2 : 14 jours de DBV → absence d'infection

Figure 1. cfu counts in the tibiae and implants. Lines represent means; a and b are statistically different from the ...



Dalbavancine et biofilm ?

Knafl et al., European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2017 : *étude in vitro*

- Étude de l'effet de la DBV sur le biofilm de 10 isolats de **SARM** et de 10 isolats de **SERM** (CMB)
- Résultats : réduction du biofilm avec :
 - CMB SARM : 1-4 mg/L
 - CMB SERM 2-16 mg/L

Or démonstration que $C_{moy} > 35$ mg/L pendant 7 jours après administration d'une dose de 1000 mg

CMB : concentration minimal bactéricide sur biofilm

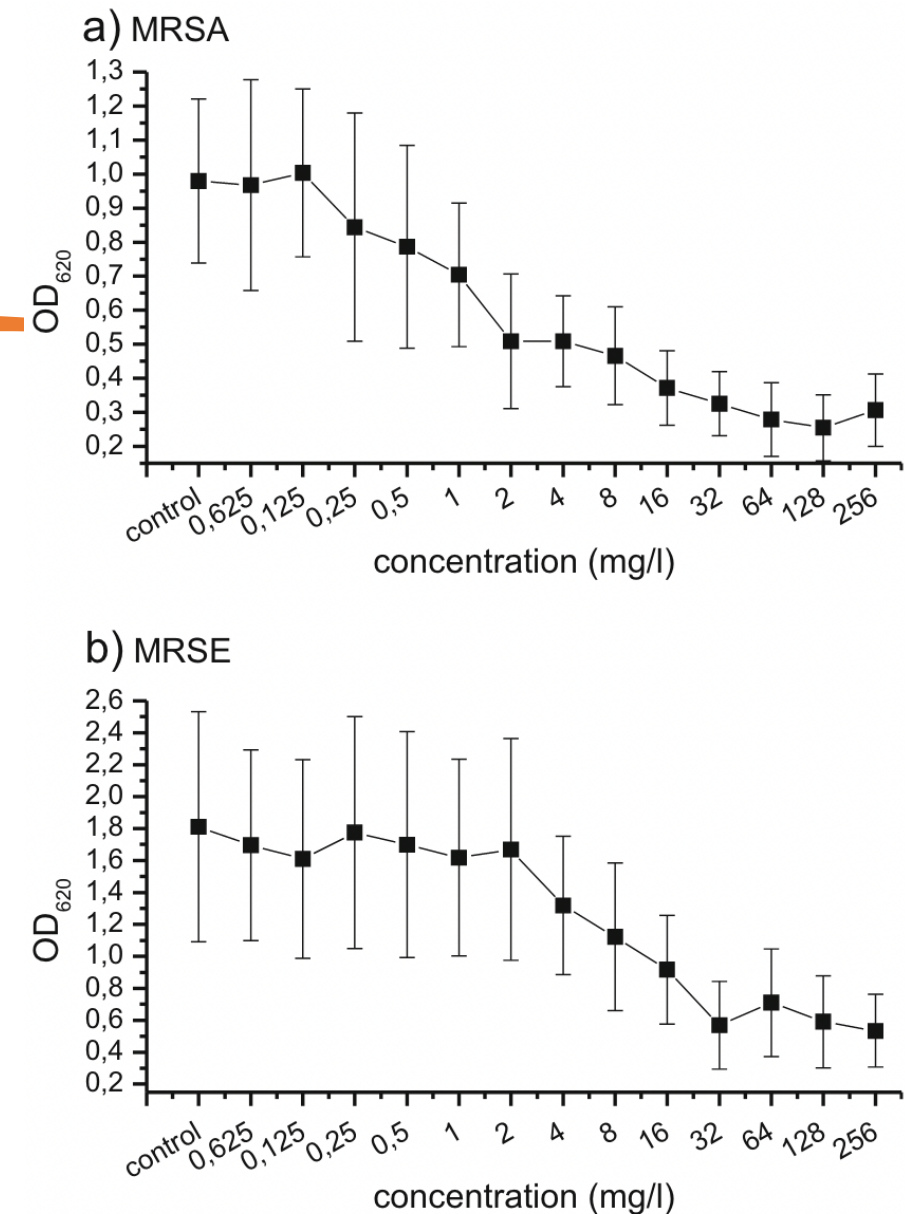
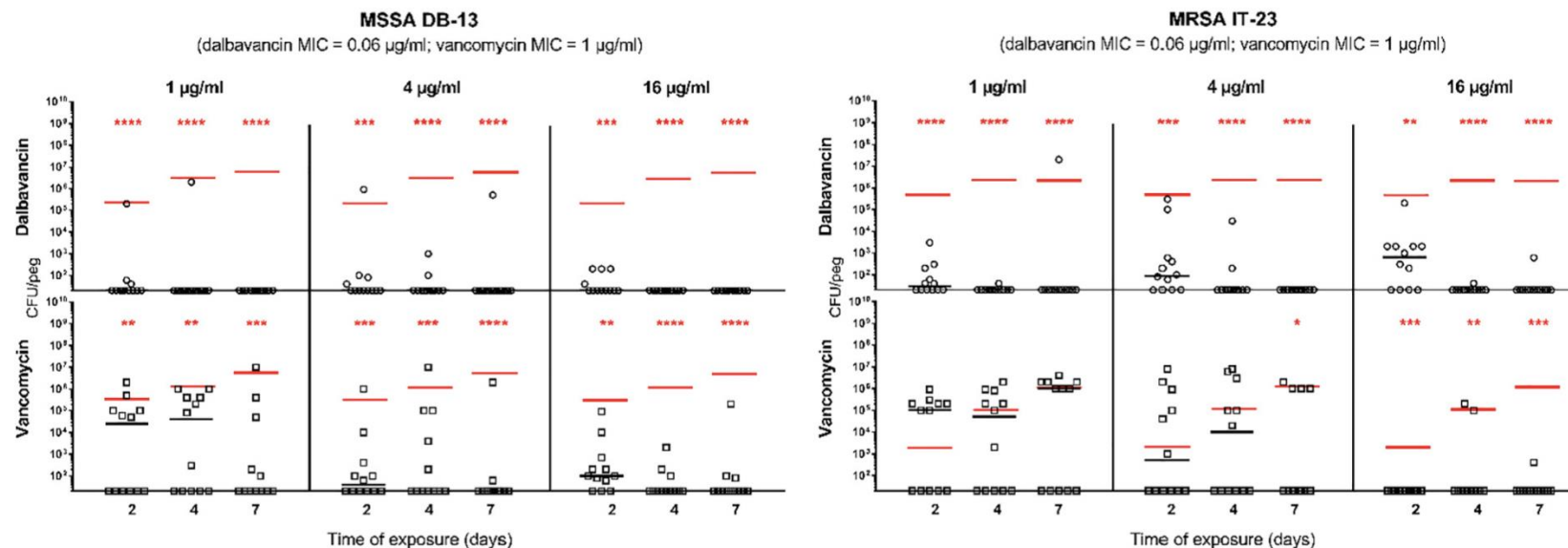


Fig. 1 Mean OD₆₂₀ for MRSA ($\mu_{OD620} = 0.579$; $SD_{OD620} = \pm 0.186$) and MRSE ($\mu_{OD620} = 0.952$; $SD_{OD620} = \pm 0.318$) in biofilms incubated with dalbavancin and TSB in decreasing concentrations measured with BEPII-Photometer

Dalbavancine et biofilm ?

Di Pilato et al., Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2020 : *étude in vitro*

- Étude de la cinétique de destruction (time-kill) du biofilm de *S. aureus* et *S. epidermidis* déterminées sur des durées d'exposition prolongées
- Résultats : démonstration d'une activité de la DBV, à des concentrations pouvant être atteintes dans les tissus osseux et articulaires, contre le biofilm staphylococcique sur 2 modèles *in vitro* et supérieure à la vancomycine



Évaluation de la sensibilité des souches

- Nécessité de déterminer la CMI : méthode des disques non fiable

Si détermination de la CMI par microdilution en milieu liquide : compléter le milieu en polysorbate-80 à 0,002%

- Attention : certaines souches peuvent être sensibles aux glycopeptides et résistantes aux lipoglycopeptides : nécessité de les tester individuellement

	CA-SFM	EUCAST	CLSI
Staphylococcus spp.	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$
Streptocoques groupe A, B, C et G	$\leq 0,125$	$\leq 0,125$	$\leq 0,25$
Streptocoques gr. anginosus	$\leq 0,125$	$\leq 0,125$	$\leq 0,25$
Enterococcus spp.	-	-	$\leq 0,25$

Activité *in vitro* de la dalbavancine

Sader et al., Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2021

Activité *in vitro* contre les espèces indiquées (données collectées entre 2017 et 2019 aux USA)

Table 1

Dalbavancin MIC distributions for clinical isolates of indicated species collected from US medical centers (2017–2019).

Organism (no. tested)	No. of isolates and cumulative % inhibited at dalbavancin MIC (mg/L) of:							MIC (mg/L)	
	≤0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	50%	90%
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> (7118)	9 0.1%	40 0.7%	925 13.7%	5567 91.9%	574 >99.9%	3 100.0%		0.03	0.03
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (5181)	6 0.1%	15 0.4%	491 9.9%	4175 90.5%	485 99.8%	9 100.0%		0.03	0.03
Vancomycin-susceptible <i>E. faecalis</i> (1478)			176 11.9%	1153 89.9%	144 99.7%	4 99.9%	1 100.0%	0.03	0.06
β-Hemolytic streptococci (2463)	573 23.3%	819 56.5%	852 91.1%	180 98.4%	33 99.8%	6 100.0%		0.008	0.015
<i>S. anginosus</i> group (211)	191 90.5%	16 98.1%	0 98.1%	3 99.5%	0 99.5%	1 100.0%		≤0.004	≤0.004

S. aureus

Range : 0,004-0,12 mg/L
99,9 % inhibées par C < 0,06 mg/L
CMI quasi-identiques SARM/SASM

E. faecalis

100% inhibées par C < 0,25 mg/L
dont 90% < 0,03 mg/L

Strepto β-hémolytique

98,4 % inhibées par C < 0,03 mg/L

S. anginosus group

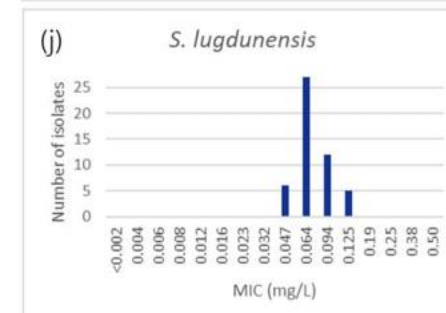
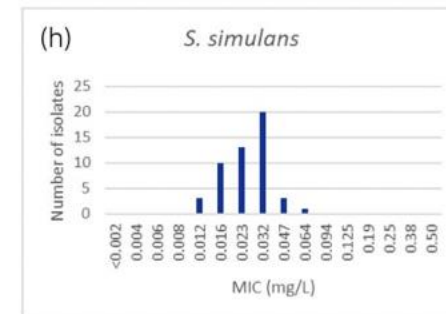
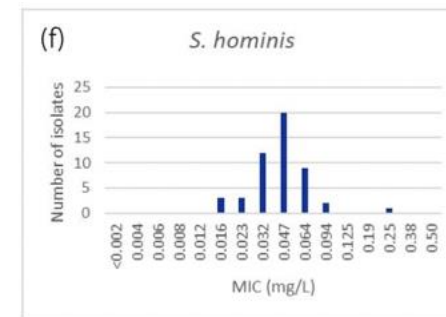
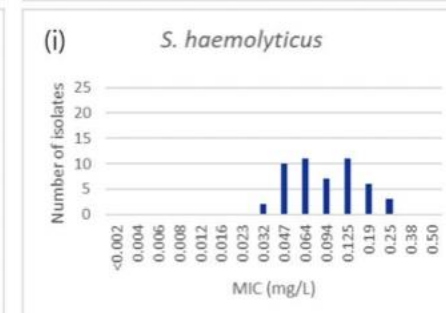
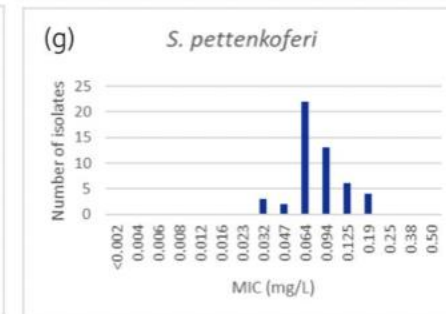
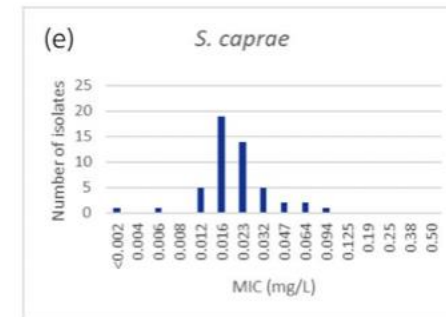
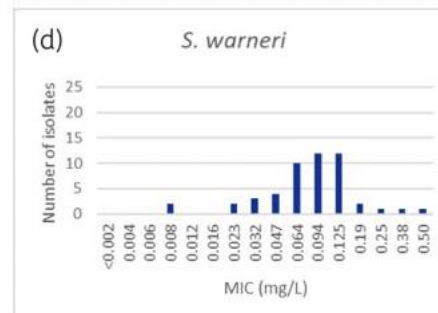
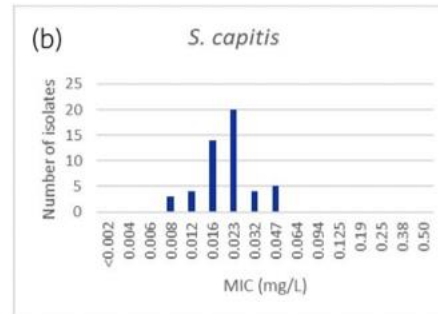
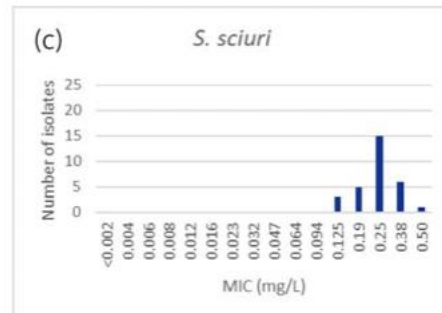
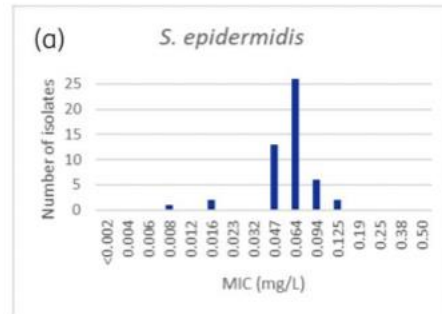
90,5 % inhibées par C < 0,004 mg/L

Activité *in vitro* de la dalbavancine

Distribution des CMI de la dalbavancine chez les SCN

480 isolats appartenant à 10 espèces de SCN, sélectionnés aléatoirement à partir de différents sites d'infection

- *S. capitis*, *S. simulans*, *S. caprae* : CMI les + faibles (0,032mg/L)
- *S. sciuri* : > 90 % avec CMI > 0,125 mg/L



Activité *in vitro* de la dalbavancine

Distribution des CMI de la dalbavancine chez les SCN

480 isolats appartenant à 10 espèces de SCN, sélectionnés aléatoirement à partir de différents sites d'infection

- *S. capitis*, *S. simulans*, *S. caprae* : CMI les + faibles (0,032mg/L)
- *S. sciuri* : > 90 % avec CMI > 0,125 mg/L

Étude CRIOGO, Microbiology Spectrum, 2023

S. epidermidis liné R

Résultats similaires :

CMI₅₀ = 0,05 mg/L

CMI₉₀ = 0,09 mg/L

Table 1. MIC₅₀ and MIC₉₀ for dalbavancin and percentage with MIC > 0.125 mg/L for 10 different CoNS species

Species (no. tested)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	Percentage (%) of MIC > 0.125 mg/L
<i>S. epidermidis</i> (50)	0.064	0.094	0
<i>S. caprae</i> (50)	0.016	0.032	0
<i>S. warneri</i> (50)	0.094	0.125	10
<i>S. capitis</i> (50)	0.023	0.032	0
<i>S. hominis</i> (50)	0.047	0.064	2
<i>S. sciuri</i> (30)	0.250	0.380	90
<i>S. lugdunensis</i> (50)	0.064	0.094	0
<i>S. pettenkoferi</i> (50)	0.064	0.125	8
<i>S. simulans</i> (50)	0.023	0.032	0
<i>S. haemolyticus</i> (50)	0.094	0.190	18

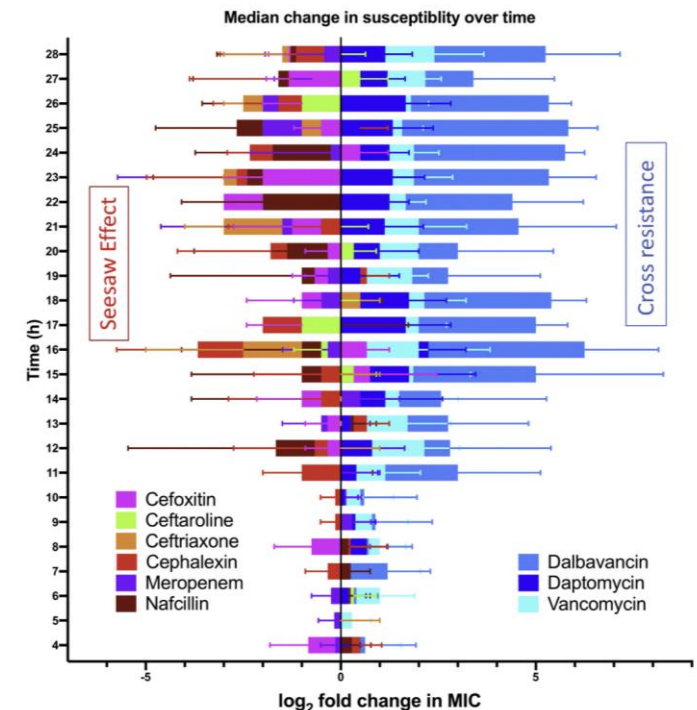
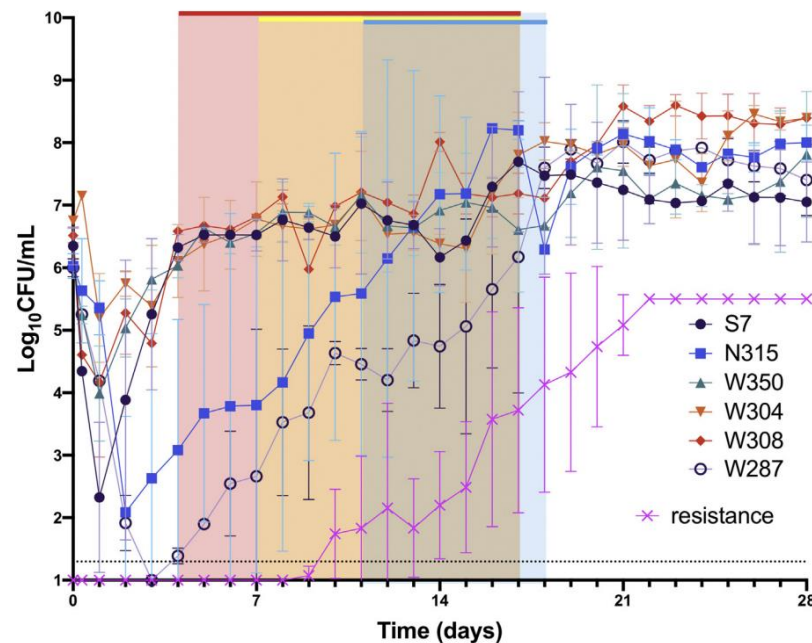
Dalbavancine : résistances ?

Émergence de résistance *in vitro* après exposition à la dalbavancine : Werth et al., CMI, 2021

Modèle PK/PD *in vitro* simulant l'exposition post-distributionnelle d'une dose unique de DBV sur 28j sur **5 souches de SARM** et **1 souche de SASM** : évaluation de la sélection de mutants résistants

Résultats :

- Détection dès J4 d'isolats avec hausse de CMI x 4 jusque x 64-128 à J28
- Résistance croisée avec vanco et dapto : hausse des CMI x 4-16
- WGS : mutations *walkR*, *apt*, *stp1* et *atl*



Dalbavancine : résistances ?

H,80 ans : infection aiguë périprothétique de
PTG droite à *S. epidermidis* multi-résistant
(ST2) traité par 4 injections de DBV

Étude de l'évolution phénotypique et
génomique de la souche :

- Après 4 injections : CMI x 4
- Résistance croisée vanco / dapto
- Similarité de 97 % entre les isolats
- WGS : délétion de 4 AA dans le gène walk

→ Émergence d'une résistance sous traitement

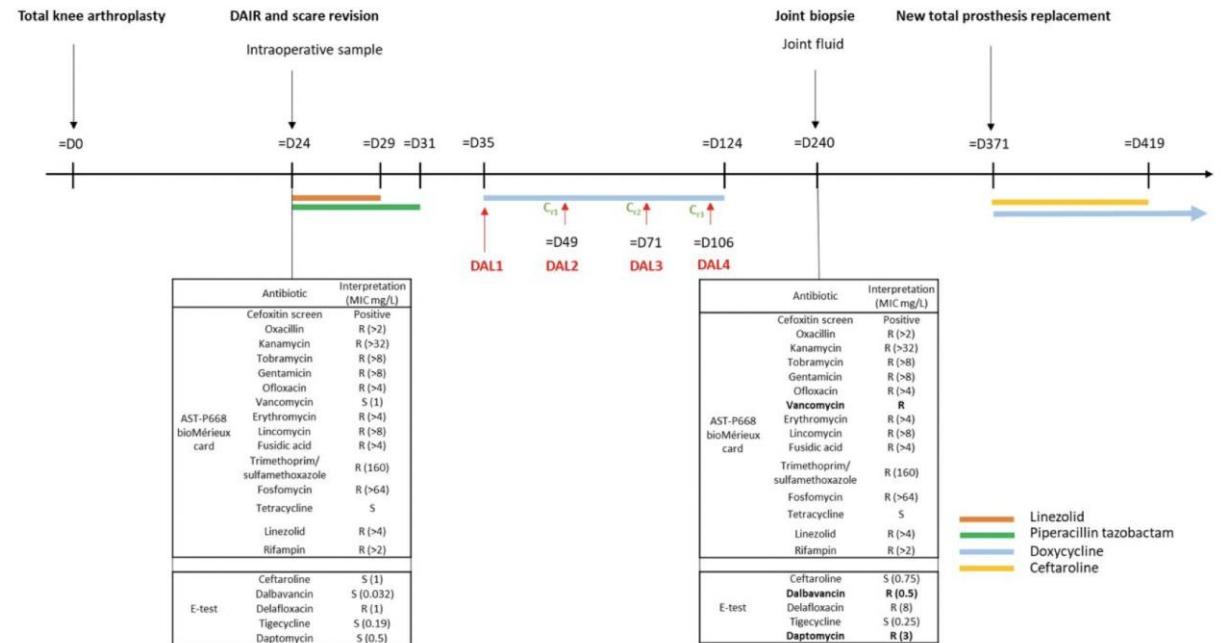


Figure 1. Timeline of diagnostic and therapeutic management. D, Day; DAL, dalbavancin; C_r, residual concentration (mg/L); R, resistant; S, susceptible.

Ruffier et al., JAC Antimicrobial Resistance, 2024

Autre case-report chez *S. aureus* : Zhang et al., Clinical Infectious Diseases, 2022

Merci pour votre attention

Utilisation de la dalbavancine dans les infections ostéoarticulaires

Point de vue microbiologique

4 février 2026 – Marie Henry

CRIOGO – CHU Rennes

