

**UNIVERSITÉ DE LILLE**  
**UFR3S-MÉDECINE**  
Année 2024-2025

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

***Traitements de 12 semaines par dalbavancine selon un schéma de trois doses : suivi thérapeutique pharmacologique en vie réelle***

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2025 à 16 heures  
au Pôle Recherche

**par Thomas LIN**

---

**JURY**

**Président :**  
**Monsieur le Professeur Olivier ROBINEAU**

**Assesseurs :**  
**Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE**  
**Madame le Docteur Marie TITECAT**

**Directeur de thèse :**  
**Monsieur le Docteur Benoît GACHET**

---

## **Avertissement**

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## **Liens d'intérêts**

Aucun lien d'intérêt à déclarer.

## Abréviations

### Abréviations françaises (par ordre alphabétique)

<b>ALD</b>	Affection Longue durée
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>CA-SFM</b>	Comité de l'antibiogramme - Société Française de Microbiologie
<b>CFU</b>	Colonie formant unité
<b>CMI</b>	Concentration minimale inhibitrice
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>CRIOAC</b>	Centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes
<b>fAUC<sub>(24h)</sub>/CMI</b>	Rapport de l'aire sous la courbe de la forme libre pendant 24h sur la concentration minimale inhibitrice
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>IOA</b>	Infection ostéo-articulaire
<b>IPOA</b>	Infection de prothèse ostéo-articulaire
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
<b>SPILF</b>	Société de pathologie infectieuse en langue française

### Abréviations anglaises (par ordre alphabétique)

<b>AUC</b>	Area under curve
<b>BJI</b>	Bone and joint infection
<b>BMI</b>	Body mass index
<b>CKD-EPI</b>	Chronic kidney disease – Epidemiology collaboration
<b>D1, D15, D43</b>	Day one, day 15, day 43
<b>EBJIS</b>	European Bone and joint infection Society
<b>eGFR</b>	Estimated glomerular filtration rate
<b>EUCAST</b>	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<b>fAUC</b>	Free-fraction area under curve
<b>IE</b>	Infective endocarditis

<b>IQR</b>	Interquartile range
<b>MIC</b>	Minimal inhibitory concentration
<b>MRSA</b>	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>MRSE</b>	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b>MSIS</b>	Musculo-Skeletal International Society
<b>MSSA</b>	Methicillin-Susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>MSSE</b>	Methicillin-Susceptible <i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b>PJI</b>	Prosthetic joint infection
<b>PK</b>	Pharmacokinetic
<b>PK/PD</b>	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic
<b>SD</b>	Standard deviation
<b>TDM</b>	Therapeutic drug monitoring
<b>UPLC</b>	Ultra Performance Liquid Chromatography
<b>VGI</b>	Vascular graft infection
<b>VISA</b>	Vancomycin Intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>VRSA</b>	Vancomycin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

# TABLE DES MATIERES

<b>Avertissement</b>	<b>2</b>
<b>Liens d'intérêts</b>	<b>3</b>
<b>Remerciements</b>	<b>4</b>
<b>Abréviations</b>	<b>9</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>11</b>
<b>Introduction</b>	<b>13</b>
<b>1. Infections ostéo-articulaires</b>	<b>14</b>
1.1 Généralités	14
1.2. Infections de prothèse ostéo-articulaire (IPOA)	15
1.3. Épidémiologie	16
1.4. Recommandations sur la prise en charge des IPOA	17
1.4.1. Diagnostic	17
1.4.2. Traitement préventif	18
1.4.3. Traitement chirurgical	19
1.4.4. Antibiothérapie curative	20
1.4.5. Autres aspects du traitement	22
<b>2. Utilisation de la dalbavancine dans les infections ostéoarticulaires sur matériel</b>	<b>23</b>
2.1. Mécanisme d'action	23
2.1.1. Structure	23
2.1.2. Pharmacocinétique/pharmacodynamie	23
2.1.3. Microbiologie	24
2.2. Données cliniques	25
2.2.1. Efficacité	25
2.2.2. Tolérance	25
2.3. Place de la dalbavancine dans les IPOA	26

<b>3. Suivi thérapeutique pharmacologique de la dalbavancine</b>	<b>28</b>
3.1. L'intérêt du dosage	28
3.2. L'influence de l'hypoalbuminémie	28
3.3. La définition d'une concentration résiduelle cible	30
<b>4. Validation du schéma de dalbavancine « 1500 mg à J1-J15-J43 »</b>	<b>32</b>
4.1. Article : “Real-world drug monitoring of dalbavancin using a three-dose regimen of 1,500 mg at days 1, 15 and 43 in prosthetic joint and cardiovascular infection”	32
Abstract	34
Introduction	36
Materials and Methods	37
Results	39
Discussion	41
Tables and figures	43
4.2. Discussion de l'article	46
<b>Conclusion</b>	<b>49</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>50</b>

## Introduction

La dalbavancine est un nouvel antibiotique de la classe des lipoglycopeptides, dont l'usage est croissant. Sa longue demi-vie autorise des administrations espacées de plusieurs semaines. Elle trouve ainsi une application lors d'infections nécessitant des traitements longs jusqu'à 12 semaines, telles que les infections sur matériel prothétique (infections de prothèses ostéoarticulaires, infections cardiovasculaires sur prothèses) et impliquant notamment le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

Notre travail examine les données d'une cohorte rétrospective réalisée sur le Centre Hospitalier Universitaire de Lille et le Centre Hospitalier de Tourcoing avec des patients ayant reçu trois doses dalbavancine. Notre objectif est de confirmer si une administration d'une dose de 1500 mg aux jours 1, 15 et 43 permet une exposition suffisante à la molécule durant 12 semaines.

Après un chapitre sur le traitement des infections ostéo-articulaires, sur les propriétés de la dalbavancine et son utilisation dans les infections de prothèses ostéoarticulaires, nous présenterons les résultats de notre étude.

# **1. Infections ostéo-articulaires**

## **1.1 Généralités**

Une infection ostéo-articulaire (IOA) désigne l'infection par une bactérie ou un agent fongique d'un os ou d'une articulation. Elle survient par effraction de la barrière cutanée, notamment à l'occasion d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale, ou par voie hématogène lorsqu'une infection de localisation différente est à l'origine d'une bactériémie (1). On distingue les IOA dites aiguës, s'installant dans un délai inférieur à 4 semaines, et les IOA chroniques dont l'installation est supérieure à 4 semaines.

Les IOA possèdent plusieurs particularités dans leur prise en charge qui les distinguent des autres infections :

- La difficulté diagnostique, notamment dans les cas d'infection chronique ;
- L'identification parfois complexe des micro-organismes incriminés, tant sur la méthode (ponction, biopsie chirurgicale) que sur l'interprétation des résultats microbiologiques ;
- L'importance d'une prise en charge multidisciplinaire incluant : chirurgiens, microbiologistes et infectiologues ;
- La difficulté de diffusion des antibiotiques dans le tissu osseux ou articulaire, restreignant le choix des molécules et imposant l'utilisation de fortes posologies ;
- La nécessité d'un traitement à fortes doses sur de longues périodes, soulevant des questions de toxicité médicamenteuse, en particulier chez des patients ayant souvent de nombreuses comorbidités.

Un cadre nosologique particulier, l'IOA complexe, se définit par une IOA présentant un micro-organisme difficile à traiter, un terrain sous-jacent compliquant la prise en charge, un geste chirurgical difficile ou un échec d'une prise en charge antérieure. La prise en charge de ces infections nécessite une discussion multidisciplinaire auprès d'un centre correspondant du réseau des Centre de référence des infections ostéoarticulaires complexes (CARIOAC) (2).

## **1.2. Infections de prothèse ostéo-articulaire (IPOA)**

Ces infections impliquent du matériel orthopédique allant du matériel d'ostéosynthèse aux prothèses articulaires et représentent 35% des infections ostéo-articulaires. Elles sont graves et peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel et parfois vital du patient.

On parlera d'IPOA précoce si elle survient dans les 3 mois suivant la pose de matériel, et d'IPOA tardive au-delà. Elle peut être également qualifiée d'aiguë ou chronique en fonction du délai d'installation des symptômes.

En sus des éléments précédemment énumérés, la présence de matériel prothétique au sein de l'os ou de l'articulation infectée expose à un risque élevé d'échec de traitement et de récidive. L'organisation des bactéries au sein d'un biofilm, une matrice complexe adhérente au matériel, empêche l'action des effecteurs de l'immunité et la diffusion des antibiotiques . Elle impose un recours à une chirurgie d'une part et à une antibiothérapie spécifique d'autre part qui devra être prolongée.

### 1.3. Épidémiologie

La prévalence des IOA en 2013 atteint 70 cas pour 100 000 habitants, soit en augmentation depuis 2008 (55 pour 100 000 habitants). La nature des IOA est dominée par les arthrites septiques (50%), suivies des ostéomyélites (37%) et des infections disco-vertébrales (10%). Elles touchent en majorité les personnes de plus 80 ans et préférentiellement le sexe masculin. La létalité hospitalière de 5,2% s'élève également par rapport à 2008.

Les IPOA représentent 35 % des IOA et ont une létalité hospitalière de 3%. Elles se distinguent aussi par une part plus importante des arthrites septiques (70%) (3).

Ces infections, le plus souvent mono-microbienne (90% des cas), sont majoritairement causées par *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) et le groupe des staphylocoques à coagulase négative (notamment *Staphylococcus epidermidis*). Les autres bactéries documentées sont *Streptococcus* spp, *Enterococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, le groupe des *Enterobacterales*, et des bactéries anaérobies (1).

Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés dans la survenue des IPOA et peuvent pour certains constituer des leviers de prévention (4). Citons particulièrement :

- Le tabac ;
- Le diabète ;
- Une immunodépression ;
- Un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> ;
- Le délai entre la survenue de la fracture et la pose de la prothèse ;

- Un temps opératoire supérieur à 2,5 h ;
- La formation d'un hématome postopératoire ;

## **1.4. Recommandations sur la prise en charge des IPOA**

Les données suivantes sont tirées des dernières recommandations françaises (1).

### **1.4.1. Diagnostic**

Le diagnostic est certain lorsqu'il existe une fistule, une mise à nu du matériel ou un écoulement purulent en regard de la prothèse. Dans les autres cas, un faisceau d'arguments cliniques pourra faire évoquer le diagnostic tels que l'association d'une fièvre, de douleurs en regard de la prothèse ou impotence fonctionnelle, d'une inflammation locale, d'une désunion de la cicatrice, bien que non obligatoires. Ils sont volontiers atténués voire absents en cas d'infection chronique. Selon la technique employée, l'imagerie (radiographie standard, tomodensitométrie, imagerie par résonnance magnétique, scintigraphie ou tomographie par émission de positons) pourra renseigner localement sur une éventuelle ostéolyse, le descellement de la prothèse, la présence de collections ou d'un œdème osseux et ainsi constituer un argument en faveur d'une IPOA.

Le diagnostic microbiologique obéit à une méthode rigoureuse dans le but d'identifier les microorganismes en cause :

- Prélèvement en conditions d'asepsie stricte afin d'éviter de contaminer l'échantillon avec des bactéries commensales de la peau notamment ;
- Prélèvement idéalement sans exposition antibiotique préalable depuis 15 jours afin de ne pas altérer la croissance des bactéries en culture ;

- Prélèvements multiples (avec des instruments différents) au bloc opératoire, permettant d'augmenter la sensibilité de l'analyse ;
- Réalisation de biopsies de l'os et des tissus mous, envoi du matériel prothétique si possible ;
- Cultures prolongées adaptée à des bactéries à croissance lente ou ayant adopté le phénotype de « micro-colonies » (ou *small colony variant*), différente de la forme « planctonique » à croissance plus rapide.

Le diagnostic des IPOA est ainsi un enjeu majeur et parfois complexe ; le recours à des critères diagnostiques peut être utile dans cette démarche. L'European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) a publié dans ce sens en 2021 une définition de l'infection IPOA en trois approches (infection non-probable, probable, confirmée) (5). Une nouvelle classification commune entre l'EBJIS et la MusculoSkeletal International Society (MSIS) est attendue pour l'année 2025.

#### **1.4.2. Traitement préventif**

La prévention des IPOA repose particulièrement sur l'application stricte de protocoles d'asepsie per opératoire lors de la pose d'une prothèse ou de sa reprise, et font l'objet de recommandations internationales (Organisation Mondiale de la Santé) et nationales (Société Française d'Hygiène Hospitalière) (6).

L'antibioprophylaxie per-opératoire a fait l'objet de recommandations récemment mises à jour. La chirurgie de pose de prothèse orthopédique doit ainsi être encadrée par une antibiothérapie couvrant le *S. aureus* sensible à la méticilline. En l'absence d'allergie, on peut utiliser une dose de 2 g de céfazoline au début de l'intervention, à renouveler par dose de 1 g toutes les 4 heures si l'intervention se prolonge au-delà (7).

L'un des intérêts de la céfazoline est qu'elle ne partage pas de similitude de chaîne R1 ou R2 avec les autres bétalactamines et donc n'expose pas au risque de réactivité croisée (8). La SPILF s'est d'ailleurs positionnée en mars 2025 en faveur de l'utilisation de la céfazoline même en cas d'allergie immédiate grave aux pénicillines (9). Il faut toutefois garder en tête que la céfazoline reste à elle seule l'antibiotique responsable du plus grand nombre d'allergie immédiate en France.

#### **1.4.3. Traitement chirurgical**

Plusieurs types d'interventions chirurgicales peuvent être proposées en fonction du délai d'apparition de l'infection, des comorbidités, de la complexité du geste et de l'accord du patient. Elles visent à contrôler l'infection notamment par une diminution de l'inoculum, préserver la fonction du membre et le capital osseux dans la mesure du possible.

Lorsque l'infection est qualifiée d'aiguë, avec des symptômes évoluant depuis moins de 3 semaines, l'EBJIS recommande un traitement conservateur (lavage minutieux de l'os ou de l'articulation infectée par arthrotomie associé à une ablation des tissus nécrotiques, une synovectomie et un changement des éléments prothétiques mobiles, en particulier les pièces en polyéthylène sur lesquelles les bactéries adhèrent volontiers) (10).

Un changement entier de la prothèse ou du matériel d'ostéosynthèse est parfois nécessaire, notamment en cas d'infection chronique ou de descellement. Ce changement peut être réalisé dans le même temps opératoire ou dans un second temps après traitement complet de l'infection et mise en place temporaire d'un espaceur au ciment imprégné d'antibiotique. On parle ainsi de « changement en un temps » et « changement en deux temps ».

Si le changement en deux temps a longtemps été largement recommandé, le changement en un temps montre également de bons résultats d'efficacité et de pronostic fonctionnel. Il est désormais préféré en première intention, sauf conditions particulières (importance de l'atteinte locale ou du retentissement général, multirésistance aux antibiotiques) (11,12).

#### **1.4.4. Antibiothérapie curative**

En l'absence de signe de gravité (sepsis), l'antibiothérapie est différée jusqu'à la réalisation de prélèvements bactériologiques fiables afin d'éviter d'altérer la capacité d'identification de l'agent causal. Elle est initialement à forte dose par voie intraveineuse, probabiliste avec un spectre couvrant les micro-organismes les plus souvent documentés dans la littérature et adapté à l'écologie de la structure de prise en charge (nous pouvons citer comme exemple : le ceftobiprole ou les associations pipéracilline-tazobactam et daptomycine ou céfèpime et daptomycine). Les IPOA peuvent associer à leur phase initiale une infection de la peau et des tissus mous adjacents voire un sepsis ou un choc septique. Ces situations graves ou à risque d'évolution péjorative ne permettent pas d'attendre la réalisation des prélèvements bactériologiques pour initier une antibiothérapie.

Après réception des résultats microbiologiques définitifs, elle est adaptée à l'antibiogramme de l'espèce bactérienne identifiée. On privilégiera la poursuite du traitement par des molécules administrables par voie orale et ayant la meilleure diffusion dans le tissu osseux et une activité anti-biofilm. Citons notamment la rifampicine, les fluoroquinolones, la clindamycine, les tétracyclines ou les oxazolidinones.

La durée de l'antibiothérapie en IPOA est généralement de 3 mois quand du matériel est laissé en place. Elle peut dans de rares cas être réduite à 6 semaines en cas de retrait complet du matériel, correspondant alors au traitement d'une IOA sans matériel.

Une surveillance clinique, biologique et radiologique est nécessaire pendant cette période et s'attache à suivre la récupération fonctionnelle, détecter les signes de récidives d'infection et d'intolérance au traitement (1).

#### **1.4.5. Autres aspects du traitement**

Les comorbidités sont fréquentes chez les patients atteints d'infection ostéoarticulaires. Décompensation cardiaque, déséquilibre d'un diabète, dénutrition, alitement prolongé, perte d'autonomie... sont d'autant d'événements courants mais parfois sévères lors de la prise en charge d'une infection ostéoarticulaire. Ils constituent souvent en eux-mêmes des facteurs de risque d'infection ostéoarticulaire.

La réhabilitation ne doit pas être négligée. En effet les IPOA sont grevées par une fréquente perte de fonction du membre et d'une dégradation marquée de la qualité de vie (13). Sa prise en charge passe notamment par une kinésithérapie qui identifiera les objectifs de rééducation et réalisera des mobilisations passives précoces afin de préserver les amplitudes articulaires. Le recours à un centre de Soins de suite et de réadaptation est recommandé. Une IPOA doit par ailleurs faire l'objet d'une demande de prise en charge à 100% des frais de soins au titre d'« Affection longue durée » (ALD) (1).

Notons également le rôle capital de la prise en charge nutritionnelle et des psychologues auprès de patients pour qui les hospitalisations prolongées et répétées, le handicap ou l'isolement social constituent des éléments traumatisants au cours de la prise en charge d'une IPOA.

## **2. Utilisation de la dalbavancine dans les infections ostéoarticulaires sur matériel**

### **2.1. Mécanisme d'action**

#### **2.1.1. Structure**

La dalbavancine est un nouvel antibiotique de la classe des lipoglycopeptides, dérivé du glycopeptide A-40926 apparenté à la teicoplanine (14).

Sa liaison au résidu terminal D-alanyl-D-alanine du peptide précurseur du peptidoglycane bactérien empêche l'action des transpeptidases et des transglycosylases. La synthèse de la paroi est ainsi inhibée, provoquant la mort de la bactérie (15). Cette propriété explique son activité bactéricide temps et concentration-dépendante contre la plupart des bactéries Cacci Gram-positif, dont le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

#### **2.1.2. Pharmacocinétique/pharmacodynamie**

La dalbavancine est une molécule administrée uniquement par voie intraveineuse et d'élimination exclusivement rénale (16).

La chaîne latérale lipophile que possède la dalbavancine est responsable de ses interactions avec les membranes cellulaires et de son activité anti-staphylococcique, mais lui confère surtout une demi-vie d'élimination longue d'environ 14 jours, ce qui en fait une molécule particulièrement intéressante à utiliser dans des traitements de plusieurs semaines comme en IPOA. (14)

Sa liaison aux protéines plasmatiques (essentiellement l'albumine) est forte, estimée à environ 92,8% (17).

### **2.1.3. Microbiologie**

Le spectre d'action de la dalbavancine concerne principalement les cocci Gram-positifs. Son intérêt réside particulièrement dans son efficacité contre les souches de *Staphylococcus* spp. résistantes à la méticilline. Les bacilles Gram-négatif sont naturellement résistants à la dalbavancine.

Certains mécanismes de résistance acquis sont décrits de manière exceptionnelle. Parmi *Staphylococcus* spp., bien que la dalbavancine reste efficace contre les *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire à la vancomycine (Vancomycin-intermediate *S. aureus*, VISA) ; elle n'est pas efficace contre les *Staphylococcus aureus* résistants à la vancomycine (Vancomycin-resistant *S. aureus*, VRSA). Chez *Enterococcus* spp, les souches résistantes à la vancomycine par l'expression du gène *VanA* ont également une résistance croisée à la dalbavancine. Celles exprimant *VanB*, un autre mécanisme de résistance à la vancomycine, restent toutefois sensibles (15).

La méthode recommandée pour l'étude de la sensibilité d'une bactérie à la dalbavancine est la microdilution en milieu liquide et permet de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI). Les recommandations 2025 de l'EUCAST et du CA-SFM établissent le seuil de CMI de *Staphylococcus* spp. à 0,250 mg/L, et celui de *Streptococcus* spp. à 0,125 mg/L. Il n'existe pas à ce jour de seuil pour *Enterococcus* spp. ou *Cutibacterium* spp.

## **2.2. Données cliniques**

### **2.2.1. Efficacité**

Bien que l'autorisation de mise sur le marché ne se base que sur une utilisation pour les infections de la peau et des tissus mous, des données de plus en plus nombreuses – cependant majoritairement rétrospectives – suggèrent l'efficacité de la dalbavancine dans d'autre indications telles que les infections ostéoarticulaires, les endocardites et les bactériémies.

Nous pouvons citer l'essai randomisé en 2019 de Rappo *et al.* (18) sur 80 patients atteints d'ostéomyélite principalement à *Staphylococcus aureus*. Ses résultats suggèrent un taux de succès clinique sans récidive à 1 an sous 6 semaines de dalbavancine, comparable avec le taux sous traitement standard (céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération, linézolide, vancomycine ou lévofoxacine). Plus récemment, une émulation d'essai cible portant sur un registre américain de 42 067 patients ayant été traité pour une endocardite, une IOA ou une bactériémie montrait une efficacité comparable des lipoglycopeptides (dalbavancine ou oritavancine) aux molécules usuelles anti-Gram positifs (19).

### **2.2.2. Tolérance**

Les données de tolérance de la dalbavancine montrent un profil de sécurité très satisfaisant, tant dans leur utilisation en infection de la peau et des tissus mous que dans les IOA ou les infections cardiovasculaires (20).

Parmi les effets indésirables évoqués dans la littérature, on note la survenue fréquente de nausées après l'injection, de céphalées, diarrhées ou constipation (21). Des réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée, anaphylaxie) ou une élévation

transitoire des transaminases restent exceptionnelles (22). Notons tout de même le risque de *Red man syndrome* en cas de perfusion trop rapide (sur une durée inférieure à 2 heures) (23).

En comparaison avec d'autres molécules de la même classe, le risque de néphrotoxicité reste significativement moindre par rapport à la vancomycine (24). De plus, l'ensemble des effets indésirables observés reste moins fréquent qu'avec d'autres antibiothérapies, et une méta-analyse de 2021 portant sur 3 073 patients suggère que la mortalité pourrait être significativement moindre sous dalbavancine en comparaison avec d'autre molécules dans des indications identiques (25).

### **2.3. Place de la dalbavancine dans les IPOA**

Initialement autorisée pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous, la dalbavancine montre une utilisation croissante dans d'autres indications non définies prévues par son autorisation de mise sur le marché initiale (indications dites « hors AMM »), mais formulées par des avis d'experts.

Les données rétrospectives en France montrent ainsi une utilisation en IOA ou IPOA, endocardites, infections de prothèses vasculaires ou en infections liées à un cathéter. Ces situations ont en commun la possibilité d'un traitement prolongé de plusieurs semaines (26).

Bien que les schémas proposés par différents auteurs soient variables, il est admis d'après un accord d'experts que la dose totale de dalbavancine durant les 4 premières semaines de traitement doit être de 3000 mg (27).

L'utilisation de la dalbavancine est associée selon certains auteurs à une baisse des coûts de santé. L'étude médico-économique de Beraud *et al.* montrait en 2019

chez des patients principalement traités pour des infections ostéoarticulaires et des endocardites que son recours est associé de manière significative à une réduction de la durée moyenne d'hospitalisation, ainsi qu'à des économies significatives si la molécule était utilisée dans les 11 premiers jours d'hospitalisation (28).

### **3. Suivi thérapeutique pharmacologique de la dalbavancine**

#### **3.1. L'intérêt du dosage**

La bactéricidie de la dalbavancine est corrélée au rapport de l'aire sous la courbe des concentrations sériques de sa forme libre en fonction du temps passé au-dessus de la CMI ( $fAUC_{(24h)}/CMI$ ) dans les modèles animaux (29). C'est à partir de cette valeur qu'on pourra estimer une concentration résiduelle cible, un outil plus simple à manier en pratique clinique. Le maintien des concentrations plasmatiques au-dessus de cette concentration résiduelle minimale, garante d'une exposition suffisante, peut être contrôlée par un suivi thérapeutique pharmacologique lorsqu'une situation clinique ne permet pas d'appliquer des schéma posologiques déjà validés (30).

Pour la dalbavancine, en l'absence consensus sur un schéma d'administration pour couvrir 12 semaines de traitement, le suivi thérapeutique pharmacologique reste recommandé pour s'assurer d'une exposition suffisante pour 12 semaines (27).

#### **3.2. L'influence de l'hypoalbuminémie**

De nombreux antibiotiques ont la propriété de se lier avec une affinité variable aux protéines plasmatiques (31). Il en résulte une fraction de la molécule liée aux protéines et une fraction non liée aussi appelée fraction libre. Cette fraction libre est la forme majoritairement active pharmacologiquement qui peut diffuser de manière passive dans les tissus. C'est également la part éliminée par les reins ou le foie.

On définit la concentration totale d'une molécule donnée comme la somme de la concentration liée et de la concentration libre :

$$C_{\text{totale}} = C_{\text{liée}} + C_{\text{libre}}$$

La fraction liée est définie par le rapport de la concentration liée sur la concentration totale :

$$f_{\text{liée}} = \frac{C_{\text{liée}}}{C_{\text{totale}}}$$

L'albumine est la principale protéine plasmatique à laquelle peut se lier la dalbavancine, à l'instar de nombreuses autres molécules. Une molécule est qualifiée de « fortement liée » lorsque sa fraction liée dépasse 75 %. C'est le cas de la dalbavancine qui présente une fraction liée à 92,8% (17).

L'hypoalbuminémie (albumine plasmatique < 30 mg/L) est une situation fréquente, notamment lors d'un syndrome inflammatoire ou une dénutrition sévère et peut affecter la distribution *in vivo* des médicaments.

Lorsque la concentration en albumine diminue de façon significative, elle peut provoquer une augmentation de la concentration libre au détriment de la concentration liée et ainsi une augmentation du volume de distribution total. Cependant, la forme libre étant la forme éliminable, la clairance de la forme libre augmente par des mécanismes de transport passif, conformément à la loi d'action de masse. Le retour à l'équilibre entre les concentrations libre et liée est rétabli en quelques microsecondes, aboutissant à une concentration totale diminuée pour les molécules fortement liées aux protéines. Elle reste la plupart du temps inchangée pour les autres molécules (32).

L'hypoalbuminémie peut ainsi induire des modifications significatives des paramètres pharmacocinétiques à condition que la molécule soit fortement liée aux protéines à l'instar de la dalbavancine, mais aussi que les systèmes de clairance du

médicament (rein, foie) soient modifiés (surdosage du médicament, insuffisance hépatique ou rénale, hyperclairance rénale, épuration extra-rénale) et que l'hypoalbuminémie soit significativement durable et profonde (inférieure à 23-25 g/L) (32).

Il faut noter que la grande majorité des méthodes de dosages à l'heure actuelle dont celle utilisée pour la dalbavancine n'intéressent que la concentration totale, car elle permet la plupart du temps une estimation indirecte de la concentration libre. Les techniques pour mesurer la concentration de la forme libre existent mais restent complexes, coûteuses, et d'intérêt probablement limité si aucun seuil de concentration en forme libre n'est corrélé à un événement clinique de sur ou sous-dosage.

### **3.3. La définition d'une concentration résiduelle cible**

L'efficacité *in vitro* d'une molécule telle que la dalbavancine peut être quantifiée par rapport à sa capacité à diminuer un inoculum bactérien standardisé. L'Agence Européenne du médicament recommande dans le cas d'infection sévère que le médicament puisse réduire de  $1 \log_{10}$  (soit de 90%) un inoculum entre  $10^5$  et  $10^6$  colonies formant unité (CFU) (33). Viser une réduction de  $2 \log_{10}$  (soit 99%) est proposé par Cojutti *et al.* notamment dans les infections sur matériel (34).

Il a été établi à partir de modèles murins (*neutropenic thigh mouse model*) qu'atteindre une exposition telle que le rapport fAUC<sub>(24h)</sub>/CMI soit supérieur à 111.1 permette une bactéricidie de  $2 \log_{10}$  (35). On peut ainsi déduire la concentration plasmatique minimale de dalbavancine nécessaire à 8,04 mg/L pour atteindre ce degré d'efficacité. Ce seuil s'applique aux *Staphylococcus aureus* dont la CMI est inférieure ou égale à 0,125 mg/L (soit 99% des isolats) et se calcule de la manière suivante :

Soient  $C_{min}$  le seuil de concentration résiduelle de dalbavancine totale,

AUC l'aire sous la courbe de la dalbavancine *totale*,

fAUC l'aire sous la courbe de la dalbavancine *libre* et k la fraction libre de dalbavancine,

$$fAUC = k \times AUC$$

$$\text{et } \frac{fAUC}{CMI} = 111,1$$

$$\frac{k \times AUC}{CMI} = 111,1$$

$$\Rightarrow AUC = \frac{111,1 \times CMI}{k}$$

$$\text{Or, } AUC = C_{min} \times 24$$

$$C_{min} \times 24 = \frac{111,1 \times CMI}{k}$$

$$\Rightarrow C_{min} = \frac{111,1 \times CMI}{k \times 24}$$

Ainsi, pour une CMI à 0,125 mg/L, et une fixation protéique à 92,8% retenue dans la littérature ( $k = 0,072$ ) on obtient l'objectif de concentration minimale de dalbavancine :

$$C_{min} = \frac{111,1 \times 0,125}{0,072 \times 24}$$

$$\approx 8,04 \text{ mg/L}$$

## **4. Validation du schéma de dalbavancine « 1500 mg à J1-J15-J43 »**

### **4.1. Article : “Real-world drug monitoring of dalbavancin using a three-dose regimen of 1,500 mg at days 1, 15 and 43 in prosthetic joint and cardiovascular infection”**

Thomas Lin<sup>1</sup>, Eric Senneville<sup>1,2</sup>, Benjamin Hennart<sup>3</sup>, Benjamin Valentin<sup>4</sup>, Barthelemy Lafon-Desmurs<sup>1</sup>, Anne Boucher<sup>1</sup>, Maxime Pradier<sup>1</sup>, Pierre Patoz<sup>5</sup>, Olivier Robineau<sup>1,2,6</sup>, Benoit Gachet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Infectious Diseases Department, Gustave Dron Hospital, Tourcoing, France

<sup>2</sup> Département of Biostatistics, ULR 2694 METRICS Evaluation des technologies de santé et des pratiques médicales, Gustave Dron Hospital, University of Lille, Lille, France

<sup>3</sup> Toxicology Unit, Biology and Pathology Center, Lille University Hospital, France

<sup>4</sup> Pharmacy Institute, Lille University Hospital, France

<sup>5</sup> Department of Microbiology, Gustave Dron Hospital, Tourcoing, France

<sup>6</sup> INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, UMR-S 1136, AP-HP, Paris, France

#### **Corresponding author: Benoit Gachet**

Service Universitaire des Maladies Infectieuses

Centre Hospitalier Gustave Dron

59210 Tourcoing

France

[bgachet@ch-tourcoing.fr](mailto:bgachet@ch-tourcoing.fr)

**Funding:** This study was conducted as part of our routine work.

**Authors' contributions and disclosures:** TL, BG, BLD, OR, and ES conceived the study. BH performed antibiotic dosages, TL, BG, BV, BLD, AB, MP and PP managed the patients and provided clinical data. TL and BG wrote the manuscript which was approved by all authors.

**Transparency declarations:** ES declares that he is a consultant for AdvanzPharma. BLD declares that he was speaker for AdvanzPharma symposium. The other authors have no relevant conflict of interest to disclose.

**Ethical statement:** Our study complied with institutional ethical standards and those of the national research committee. All collected data were anonymized in accordance with the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) guidelines and declared under the registration number CHT/URC/2024/04.

**Word count:** 1498

**Number of figures/tables:** 3

**Supplemental files:** 0

**Key words:** Dalbavancin, regimen, dosage, pharmacokinetics, prosthetic joint infection

## **Abstract**

**Background:** The potential of dalbavancin, a long half-life lipoglycopeptide, in treating complex gram-positive infections is promising. The optimal dose regimen to obtain a correct exposure remains under debate in extended treatment such as recommended in bone and joint infections.

**Objectives:** To validate an intravenous dalbavancin regimen administered on days 1, 15 and 43 for infections requiring 12 weeks of treatment by evaluating whether validated dalbavancin serum concentrations were attained.

**Methods:** We conducted a retrospective bicentric cohort study of patients who received three 1,500 mg injections of dalbavancin to cover a 12-week treatment between January 2020 and May 2024. We collected patients' characteristics, microbiological data, and dalbavancin concentrations before reinjection on Days 15, 43 and 90. We targeted a total dalbavancin plasma concentration of  $\geq 8.04$  validated for *Staphylococcus aureus* strains with an MIC  $\leq 0.125$  mg/L. Concentrations in patients with a body mass index  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  and with albumin levels greater than or less than 30 g/L were compared.

**Results:** Forty-two patients with 39 bone and joint infections and three vascular infections were included. Dalbavancin serum concentrations exceeded 8.04 mg/L for 100% of the measurements (76/76), including patients with hypoalbuminemia or obesity, who recorded non-significant lower concentrations.

**Conclusions:** Our results confirm that dalbavancin 3-dose regimen (at days 1, 15, and 43) achieves validated serum concentrations and allows a coverage of a three-month antibiotic treatment period for infections due to staphylococci. Therapeutic drug monitoring should be performed for patients with hypoalbuminemia or obesity until larger studies confirm these findings.

## **Introduction**

Dalbavancin is a time- and concentration-dependent lipoglycopeptide against susceptible gram-positive bacteria, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (36,37), with a half-life of approximately 14 days and with renal elimination.

Its broad spectrum, long half-life and safety profile, could make it a potential alternative for prolonged treatment in bone and joint infection (BJI), including prosthetic joint infections (PJIs), or vascular graft infections (VGIs) (14,38).

However, no consensus exists regarding extended regimens for dalbavancin. We chose to focus on one regimen designed for a 12-week exposure: 1,500 mg administered on Days 1 (D1), 15 (D15), and 43 (D43). This regimen could help maintain trough concentrations of total dalbavancin over 8.04 mg/L, ensuring a  $fAUC_{(24h)}/MIC$  ratio  $>111.1$  (27).

To date, no real-world studies have evaluated the pharmacokinetics (PK) of this regimen and therapeutic drug monitoring (TDM) remains necessary to obtain correct exposure (39,40). A few studies have examined extended dosing regimens in pharmacokinetics models or with regard to inter-individual variability, particularly among special situations such as elderly, chronic kidney disease or obesity (41). Notably, patients with PJIs and/or VGIs often present with these comorbidities.

We aimed at evaluating in real-life whether the D1-D15-D43 dalbavancin regimen was appropriate to cover a 12-week treatment period for BJIs and/or VGIs. Additionally, we assessed the impact of age, body mass index (BMI), albuminemia and renal function on dalbavancin serum concentrations.

## **Materials and Methods**

### **Patient population and data collection**

We performed a retrospective study at Tourcoing and Lille University hospitals in France. We included adults who received between January 2020 and May 2024 the following regimen to cover a 12-week dalbavancin treatment: 1,500 mg on D1, D15 and D43. At least one TDM just before injection on D15, D43, or at the end of treatment coverage on D90 was performed.

We collected patient demographics at baseline (age, weight, BMI, creatinine level, albumin and estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated with the CKD-EPI formula), site of infection, prosthetic device involvement, pathogens, reasons for choosing dalbavancin, dalbavancin regimen (dosage and date of injection), concomitant antibiotic therapy, and date of dalbavancin concentration sampling.

### **Therapeutic drug monitoring**

Serum concentrations of total dalbavancin were assessed with a liquid chromatography method with a diode array detector, validated using a high-performance liquid chromatography (Acquity UPLC® H-class system - Waters, France) (42). Serum samples (200 µL) were treated with 400 µL acetonitrile containing methyl-clonazepam (Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France) at 5.0 mg/L as an internal standard. After mixing and centrifugation (11,200 g, 10 min, 4°C), the supernatant (400 µL) was dried under nitrogen flow. Then, redissolution was achieved by adding 150 µL of a 5 mM ammonium formate/acetonitrile buffer (v/v 70/30). Ten microliters of this mixture were injected into an Acquity UPLC® HSS C18 column (1.8 µm 2.1x150 mm - Waters - France) maintained at 50°C. Empower software was used

for data acquisition and processing. The lower limit of quantification (LLOQ) was validated at 5 mg/L with a linearity from 5 mg/L to 200 mg/L.

### **Drug concentration target**

We aimed to assess whether our regimen attained trough concentrations above validated thresholds. Previous publication recommended serum total concentration targets of 4.02 mg/L and 8.04 mg/L for respectively minimal inhibitory concentrations (MIC) of 0.062 mg/L and 0.125 mg/L for *S. aureus* (40,43). These targets are based on a protein binding of 93% and PK/PD objective of  $fAUC_{(24h)}/\text{MIC}$  ratio  $>111.1$  which corresponds to a bactericidal  $2 \log_{10}$  kill, as targeted in the treatment of PJs (34).

### **Statistical analysis**

Population characteristics and dosages were described using mean [standard deviation (SD)], or median [interquartile range (IQR)] in case of nonnormality for quantitative variables, and number (percentage) for qualitative variables. Serum antibiotic concentrations at D15, D43, and D90 (end of the treatment) were compared across variables (albumin levels  $< 30$  g/L vs  $> 30$  g/L and eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m $^2$  vs  $> 30$  mL/min/1.73 m $^2$ ) using the Kruskal-Wallis test. Analyses were performed separately for time points D15, D43, D90 to evaluate the effect of each factor on antibiotic concentrations. A significance threshold of  $p <0.05$  was applied. Data were analyzed using RStudio software version 4.0.3.

## Results

Forty-two patients (27 males and 15 females) were included. The median age was 69 years (IQR: 62-75). The median BMI was 28 kg/m<sup>2</sup> (IQR: 25-33). The median eGFR was 87 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (IQR: 73-96) at the time of the first dalbavancin administration. No patients had an eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (see *Table 1*).

Thirty-nine patients (93%) were treated for BJI and 3 (7%) for VGIs. The two main indications for dalbavancin were resistance to all available oral antibiotics (n= 20/42, 48%) and intolerance to available oral antibiotics (n=15/42, 36%). Other reasons included improving treatment adherence (n=6/42, 14%) or drug interactions between antibiotics and the patient's treatment (n=1/42, 2%).

Dalbavancin was used in combination with another antibiotic in 29 patients (69%), mostly with rifamycins: rifampicin (n=6) and rifabutin (n=6); followed by fluoroquinolones: levofloxacin (n=3), moxifloxacin (n=1); oral tetracyclines: doxycycline (n=3), minocycline (n=3); tedizolid (n=3) and other antibiotics including daptomycin, amoxicillin, clindamycin, or a combination of rifampicin and tedizolid.

Eleven patients (26%) had polymicrobial infections. The most frequently isolated pathogens were staphylococci (24 patients, 57%), including *S. aureus* (11, 26%) and *S. epidermidis* (12, 29%). All strains had MICs below the EUCAST 2024 and the CA-SFM 2023 breakpoint of 0.125 mg/L (see *Table 2*).

All patients received 3 doses of dalbavancin at +/-3 days for D15 and +/-7 days for D43. A total of 76 dalbavancin trough concentrations were obtained: 29 before the second dose (D15), 32 before the third dose (D43), and 15 at the end of treatment (D90). All measurements were above 8.04 mg/L. The median concentration on D15

was 26 mg/L (IQR: 19.9–35.7), 20.6 mg/L (IQR: 14.8–31.2) on D43, and 13.9 mg/L (IQR: 11.8–16.3) at D90, (see Figure 1).

Concentrations were lower in patients with hypoalbuminemia (albumin < 30 g/L) or obesity (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) without reaching a statistical significance. Four patients had an eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, and had higher dalbavancin concentrations, with a maximum of 35.8 mg/L. No severe adverse effects were recorded in our patients.

## **Discussion**

This cohort suggests that a dose of 1,500 mg of dalbavancin administered on days 1, 15, and 43 is effective in achieving minimum concentrations above 8.04mg/L in a population with a high rate of comorbidity.

The fact that interval of administration did not result in an accumulation effect is crucial for avoiding potential dose-related side effects but also for considering safety in situation of suppressive antibiotic therapy (44).

A previous published pharmacokinetic model evaluated a three-dose regimen consisting in 1,500 mg on days 1, 8 and 36. However, the expected population probability of target attainment at day 70 attained 61.1% for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and 58,93% for MRSA, regarding the same objective of  $f\text{AUC}_{(24\text{h})}/\text{MIC}$  ratio  $>111.1$  (41).

Importantly, the  $f\text{AUC}_{(24\text{h})}/\text{MIC}$  ratio  $>111.1$  target was designed in murine models for *Staphylococcus aureus*., indicating that additional data would be required to support its applicability to *Streptococcus* spp. and *Enterococcus* spp.

Moreover, to achieve a  $f\text{AUC}_{(24\text{h})}/\text{MIC}$  ratio  $>111.1$ , serum total concentration targets of 4.02 mg/L and 8.04 mg/L has been validated for MIC of 0.062 mg/L and 0.125 mg/L for staphylococci (40,43). The EUCAST 2025 guidelines has updated the susceptibility breakpoint for dalbavancin, considering now *S. aureus* strains susceptible up to 0.250 mg/L (45), implying the need to re-evaluate PK/PD objectives. Based on previous PK models with an objective of  $f\text{AUC}_{(24\text{h})}/\text{MIC}$  ratio  $> 111.1$ , a MIC  $\leq 0.250$  mg/L and a 93% protein binding, a trough concentration of approximately 16,53 mg/L should be targeted to attain a very high probability ( $\geq 90\%$ ) of achieving

the optimal PK target, a threshold that was not consistently reached in our cohort. TDM-guided or alternative regimens could help ensure adequate dalbavancin exposure (7). Our regimen remains suitable for *S. aureus* strains with a MIC  $\leq$  0.125 mg/L, which includes 99% of the isolates, but susceptibility to dalbavancin must be interpreted with a MIC value (46).

Consistent with other studies, obesity and hypoalbuminemia were associated with non-significant reduction in drug concentrations, that nevertheless remained above 8.04 mg/L (47).

A major strength of our study is the extended observation period for a standardized regimen, and on a specific population who have significant comorbidities. Besides, the variability in time of administration from 3 to 7 days suggests that this regimen offers a degree of flexibility. We think that the real-world design of the study support that this regimen is well-suited for clinical practice.

Another limitation is the relatively small sample size, which limits drawing definitive conclusions for patients with severe renal impairment or extreme BMI. Finally, as our findings in real-world settings confirm adequate drug exposure against *Staphylococcus* spp., the next step would be to assess clinical effectiveness.

**In conclusion**, a 3-dose regimen of dalbavancin 1,500 mg on days 1, 15 and 43 provides sufficient serum concentrations to cover a 12-weeks treatment particularly against *Staphylococcus* spp. strains with an MIC below or equal to 0.125 mg/L. Further investigations are warranted to confirm these findings in real-world settings and to validate clinical effectiveness.

## Tables and figures

	<b>N = 42<sup>1</sup></b>
<b>Population characteristics</b>	
Age (years)	69 (62, 75)
Gender	
Female	15 (36%)
Male	27 (64%)
Weight (kg)	88 (73, 98)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 (25, 33)
Creatinine level (µmol/L)	137 (106, 159)
eGFR (CKD-EPI, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	87 (73, 96)
Albumin level (g/L)	31 (22, 35)
<b>Type of infections</b>	
<b>1) BJI</b>	<b>39</b>
PJI	28 (67%)
Osteosynthesis	2 (5%)
Arthrodesis	1 (2%)
Chronic osteomyelitis	5 (12%)
Diabetes-related osteomyelitis of the foot	2 (5%)
Native arthritis	1 (2%)
<b>2) Vascular</b>	<b>3</b>
IE	1(2%)
VGI	1(2%)
Pacemaker	1 (2%)
<sup>1</sup> n (%); Median (Q1, Q3)	

**Table 1. Population characteristics and details on infection**

*BJI: Bone and Joint Infection, BMI: Body Mass Index; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; IE: Infective Endocarditis, PJI: Prosthetic Joint Infection, VGI: Vascular Graft Infection.*

<b>Microorganisms</b>	<b>N = 42<sup>1</sup></b>
<b>Monomicrobial</b>	<b>31 (73.8%)</b>
<i>Staphylococcus</i> spp.	24 (57.1%)
MSSA	7
MRSA	4
MRSE	12
MR <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1
<i>Streptococcus</i> spp.*	5 (11.9%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Corynebacterium simulans</i>	1
<b>Polymicrobial</b>	<b>11 (26.2%)</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Escherichia coli</i>	1
MSSA, <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
MSSA, <i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1
MSSA, <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Cutibacterium granulosum</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Candida parapsilosis</i>	1
<i>Staphylococcus pettenkoferi</i> , <i>Dermabacter hominis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	1
<sup>1</sup> n (%)	

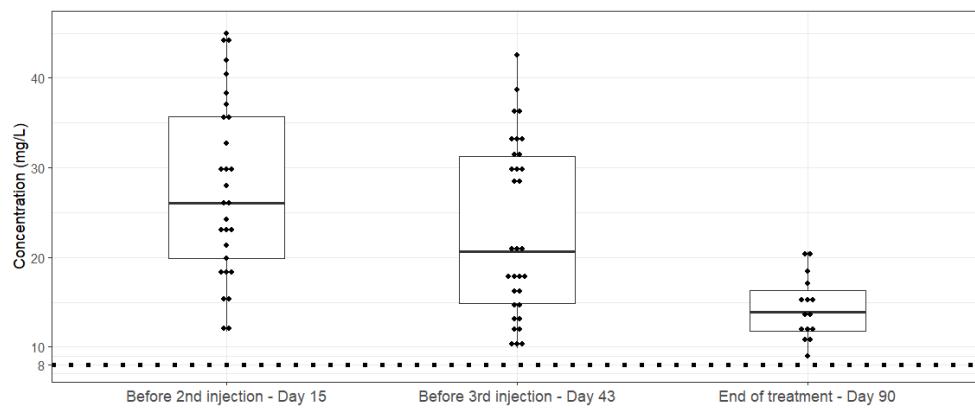
**Table 2.** Distribution of microorganisms in monomicrobial and polymicrobial infections

MSSA: Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

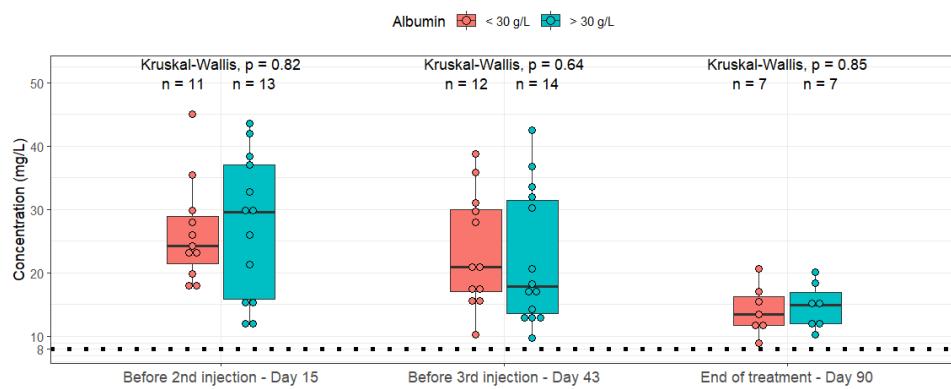
MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

MRSE: Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*

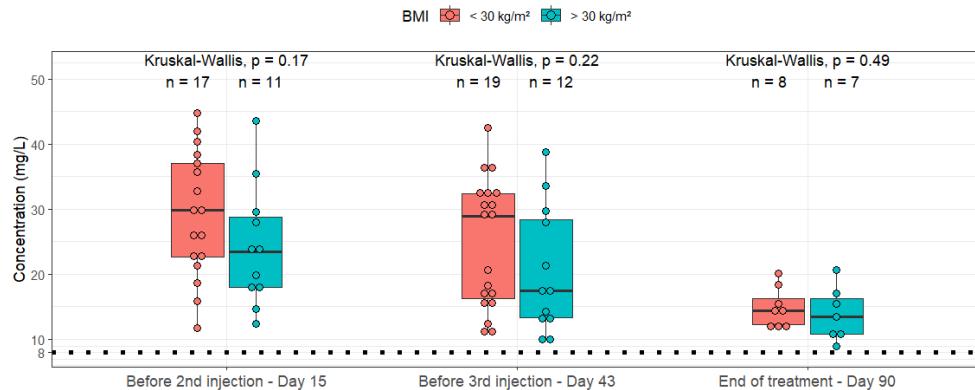
\* *Streptococcus* spp.: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus gordoni*, *Streptococcus mitis/oralis*, *Streptococcus pyogenes*, *Granulicatella adiacens*



**A)**



**B)**



**C)**

**Figure 1.**

**A)** Dalbavancin serum concentrations assessed prior to the second injection (Day 15), third injection (Day 43), and at the end of treatment (Day 90)

**B)** Dalbavancin serum concentrations stratified by albumin levels (above or below 30 g/L).

**C)** Dalbavancin serum concentrations stratified by BMI (above or below 30 kg/m<sup>2</sup>)  
BMI: Body Mass Index.

## **4.2. Discussion de l'article**

Cette cohorte bi-centrique rétrospective de 42 patients montre que recevoir la dalbavancine selon un schéma de 1500 mg à J1, J15 et J43 permet de garantir des concentrations résiduelles supérieures à 8,04 mg/L. Ces objectifs concernent le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* dont la CMI reste inférieure ou égale à 0,125 mg/L.

La population de l'étude est cohérente avec les données de la littérature, incluant des patients atteints de maladie rénale chronique, d'obésité ainsi qu'une population âgée (26).

L'avantage de ce schéma réside dans une mise en application simple, d'abord car la posologie reste identique à chaque perfusion, contrairement à certains protocoles proposés dans la littérature qui tiennent compte du dosage résiduel (39). De plus, l'hétérogénéité des moments d'administration allant de 0 à 7 jours observée dans notre cohorte est celle que l'on rencontre en pratique clinique et montre qu'une flexibilité est possible. En effet la date d'administration du médicament obéit en vie réelle à d'autres paramètres, tels que les disponibilités du patient ou la capacité d'accueil des services de soins (créneaux de rendez-vous, présence du personnel). Notons également que la dalbavancine reste dans certaines régions à délivrance uniquement hospitalière, sans rétrocession, et donc ne peut s'administrer qu'en milieu hospitalier.

D'un point de vue microbiologique, il est important de souligner la mise à jour 2025 de l'EUCAST (48), fixant désormais le seuil de sensibilité à 0,250 mg/L. La définition de la concentration cible décrite plus haut nous permet d'en déduire une nouvelle  $C_{min}$  ( $CMI \leq 0,250 \text{ mg/L}$ ) = 16,5 mg/L. Comme mentionné dans notre article, bien que cette

concentration cible ne soit pas systématiquement atteinte, elle ne concerne qu'un faible nombre de souches de *S. aureus* (1%).

De plus, l'objectif de fAUC/CMI > 111,1 a été établi pour obtenir une bactéricidie de  $2 \log_{10}$  sur *Staphylococcus aureus*. Il reste cependant concevable qu'il puisse aussi s'appliquer à *Streptococcus* spp. dont les CMI à la dalbavancine sont généralement inférieures à celles de *Staphylococcus aureus*. Concernant les entérocoques et *Cutibacterium* spp., bien qu'il n'existe à ce jour pas de seuil de susceptibilité validé, les données cliniques émergent en faveur de l'efficacité de la dalbavancine vis-à-vis de ces pathogènes, à des posologies identiques à celles utilisées contre *Staphylococcus* spp. (49,50).

Le choix d'examiner les dossiers de tous les patients ayant reçu une trois doses de dalbavancine a permis d'obtenir un recueil exhaustif des patients ayant été traités pour une durée de 3 mois par dalbavancine.

Bien qu'exhaustif, les limites de notre travail portent principalement sur le caractère rétrospectif et sur la taille réduite de l'échantillon, qu'on explique par le faible nombre de prescription de dalbavancine en pratique clinique courante. Notre étude est susceptible de manquer de puissance pour mettre en évidence des variations significatives de concentration dans certaines populations particulières (obésité, maladie rénale chronique, hypoalbuminémie sévère), des effets indésirables rares ou dose-dépendants. Ce manque de puissance ne nous permet pas non plus d'étudier les effets combinés à la fois d'une hypoalbuminémie et d'une altération de la fonction rénale sur les concentrations plasmatiques de la dalbavancine.

Rassurante sur le plan pharmacologique, cette cohorte rétrospective n'est pas conçue dans le but de valider l'efficacité clinique de ce schéma. En effet la grande

variabilité des indications observées dans cette cohorte (IPOA, endocardites, infections de prothèses vasculaires) sert l'objectif d'analyser l'exposition à la dalbavancine dans un champ d'application large, mais ne rend pas les patients comparables selon un critère clinique. Notre travail permet toutefois de proposer un schéma standardisé dont l'efficacité clinique sera évaluée prochainement dans une étude prospective multicentrique des IPOA traitées par dalbavancine.

## **Conclusion**

Les données rétrospectives de cette cohorte bi-centrique montrent que l'administration de la dalbavancine selon un schéma de 1500 mg à J1, J15 et J43 est suffisante pour couvrir une période de traitement de 12 semaines à des concentrations résiduelles cibles supérieures à 8,04 mg/L.

Ce schéma d'application simple pourrait représenter une perspective intéressante dans le traitement prolongé des infections ostéoarticulaires ou cardiovasculaires en présence de matériel prothétique. Il permettrait une réduction du nombre de perfusions et de la durée de séjour à l'hôpital avec des données de tolérance rassurantes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Société de Pathologie infectieuse de langue française (SPILF), Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFCOT), Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH), et al. Recommandations de pratique clinique – Infections ostéo-articulaires sur matériel, Texte court, Version V6, 13 May 2009. Med Mal Infect. avr 2010;40(4):185-211.
2. Ministère de la Santé. Instruction DGOS/PF2 no 2010-466 du 27 décembre 2010 relative au dispositif de prise en charge des infections ostéo-articulaires complexes. 2010.
3. Laurent E, Gras G, Druon J, Rosset P, Baron S, Le-Louarn A, et al. Key features of bone and joint infections following the implementation of reference centers in France. Médecine et Maladies Infectieuses. 1 juin 2018;48(4):256-62.
4. Haute autorité de santé (HAS). Infections sur prothèse de genou en chirurgie orthopédique. HAS. 2014;
5. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. Bone Joint J. janv 2021;103-B(1):18-25.
6. SF2H Octobre 2013 - Gestion préopératoire du risque infectieux [Internet]. [cité 17 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/k->

stock/data/uploads/2013/10/SF2H\_recommandations\_gestion-preoperatoire-du-risque-infectieux\_2013.pdf

7. Alter C. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2024 [cité 4 août 2025]. Disponible sur: <https://sfar.org/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle/>
8. Wijnakker R, Maaren MS van, Bode LGM, Bulatovic M, Hendriks BJC, Loogman MCM, et al. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected antibiotic allergy. Clinical Microbiology and Infection. 1 juill 2023;29(7):863-75.
9. Le Moing V, Bonnet É, Cattoir V, Chirouze C, Deconinck L, Duval X, et al. Antibiothérapie et antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse – Une prise de position SPILF-AEPEI sur les recommandations 2023 de l'ESC. Médecine et Maladies Infectieuses Formation. 1 mars 2025;4(1):25-41.
10. Sigmund IK, Wouthuyzen-Bakker M, Ferry T, Metsemakers WJ, Clauss M, Soriano A, et al. Debridement, antimicrobial therapy, and implant retention (DAIR) as curative surgical strategy for acute periprosthetic hip and knee infections: a summary of the position paper from the European Bone&thinsp;&amp;&thinsp;Joint Infection Society (EBJIS). Journal of Bone and Joint Infection. 1 avr 2025;10(2):139-42.
11. Humphries H, Wignadasan W, Fontalis A, Alsheddi A, Shaeir M, Haddad FS. Single-Stage Revision for Treatment of Prosthetic Joint Infection in Total Hip Arthroplasty. JOIO. 1 juill 2025;59(7):901-9.

12. George DA, Haddad FS. One-Stage Exchange Arthroplasty: A Surgical Technique Update. *The Journal of Arthroplasty*. 1 sept 2017;32(9, Supplement):S59-62.
13. Helwig P, Morlock J, Oberst M, Hauschild O, Hübner J, Borde J, et al. Periprosthetic joint infection—effect on quality of life. *International Orthopaedics (SICOT)*. 1 mai 2014;38(5):1077-81.
14. Malabarba A, Goldstein BP. Origin, structure, and activity in vitro and in vivo of dalbavancin. *J Antimicrob Chemother*. mars 2005;55 Suppl 2:ii15-20.
15. Smith JR, Roberts KD, Rybak MJ. Dalbavancin: A Novel Lipoglycopeptide Antibiotic with Extended Activity Against Gram-Positive Infections. *Infect Dis Ther*. sept 2015;4(3):245-58.
16. Xydalba | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2017 [cité 2 août 2025]. Disponible sur:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xydalba>
17. Turner NA, Xu A, Zaharoff S, Holland TL, Lodise TP. Determination of plasma protein binding of dalbavancin. *J Antimicrob Chemother*. 30 avr 2022;77(7):1899-902.
18. Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, Shevchenko A, Jandourek A, Gonzalez PL, et al. Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Open Forum Infect Dis*. janv 2019;6(1):ofy331.

19. Goodman-Meza D, Weiss RE, Poimboeuf ML, Feng J, Vijayan T, Martinello M, et al. Comparative Effectiveness of Long-Acting Lipoglycopeptides vs Standard-of-Care Antibiotics in Serious Bacterial Infections. *JAMA Netw Open*. 1 mai 2025;8(5):e2511641.
20. Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, Lagler H, Ramharter M, Steininger C, et al. Dalbavancin as Primary and Sequential Treatment for Gram-Positive Infective Endocarditis: 2-Year Experience at the General Hospital of Vienna. *Clin Infect Dis*. 16 août 2018;67(5):795-8.
21. Dunne MW, Talbot GH, Boucher HW, Wilcox M, Puttagunta S. Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies. *Drug Saf*. févr 2016;39(2):147-57.
22. Simonetti O, Rizzetto G, Molinelli E, Cirioni O, Offidani A. Review: A Safety Profile of Dalbavancin for On- and Off-Label Utilization. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:223-32.
23. Valentin B, Dartus J, Trouillez T, Gaboriau L, Loiez C, Dezèque H, et al. [Reaction during dalbavancin infusion: About one case]. *Therapie*. oct 2021;76(5):488-90.
24. Gonzalez PL, Rappo U, Mas Casullo V, Akinapelli K, McGregor JS, Nelson J, et al. Safety of Dalbavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI): Nephrotoxicity Rates Compared with Vancomycin: A Post Hoc Analysis of Three Clinical Trials. *Infect Dis Ther*. mars 2021;10(1):471-81.

25. Monteagudo-Martínez N, Solís-García Del Pozo J, Ikuta I, Galindo M, Jordán J. Systematic review and meta-analysis on the safety of dalbavancin. *Expert Opin Drug Saf.* sept 2021;20(9):1095-107.
26. Dinh A, Duran C, Pavese P, Khatchatourian L, Monnin B, Bleibtreu A, et al. French national cohort of first use of dalbavancin: A high proportion of off-label use. *Int J Antimicrob Agents.* nov 2019;54(5):668-72.
27. Senneville E, Cuervo G, Gregoire M, Hidalgo-Tenorio C, Jehl F, Miro JM, et al. Expert Opinion on Dose Regimen and Therapeutic Drug Monitoring for Long-Term Use of Dalbavancin: Expert Review Panel. *Int J Antimicrob Agents.* 24 août 2023;106960.
28. Béraud G, Maupetit JC, Darras A, Vimont A, Blachier M. Dalbavancin in Real Life: Economic Impact of Prescription Timing in French Hospitals. *Infect Dis Ther.* 1 févr 2022;11(1):435-49.
29. Lepak A, Marchillo K, VanHecker J, Andes D. Impact of Glycopeptide Resistance in *Staphylococcus aureus* on the Dalbavancin *In Vivo* Pharmacodynamic Target. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2015;59(12):7833-6.
30. Cojutti PG, Rinaldi M, Gatti M, Tedeschi S, Viale P, Pea F. Usefulness of therapeutic drug monitoring in estimating the duration of dalbavancin optimal target attainment in staphylococcal osteoarticular infections: a proof-of-concept. *Int J Antimicrob Agents.* nov 2021;58(5):106445.

31. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokinet*. 1 févr 2011;50(2):99-110.
32. Gandia P, Decheiver S, Picard M, Guilhaumou R, Baklouti S, Concorde D. Hypoalbuminemia and Pharmacokinetics: When the Misunderstanding of a Fundamental Concept Leads to Repeated Errors over Decades. *Antibiotics* (Basel). 4 mars 2023;12(3):515.
33. European Medicines Agency (EMA). Use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal products - Scientific guideline [Internet]. 2000 [cité 9 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/use-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antibacterial-medicinal-products-scientific-guideline>
34. Cojutti PG, Tedeschi S, Zamparini E, Viale P, Pea F. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dalbavancin and C-Reactive Protein in Patients with Staphylococcal Osteoarticular Infections. *Clin Pharmacokinet*. 1 sept 2024;63(9):1271-82.
35. Lepak A, Marchillo K, VanHecker J, Andes D. Impact of Glycopeptide Resistance in *Staphylococcus aureus* on the Dalbavancin In Vivo Pharmacodynamic Target. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 2015;59(12):7833-6.
36. Nagarajan R. Structure-activity relationships of vancomycin-type glycopeptide antibiotics. *J Antibiot*. 25 août 1993;46(8):1181-95.

37. Lin G, Credito K, Ednie LM, Appelbaum PC. Antistaphylococcal activity of dalbavancin, an experimental glycopeptide. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2005;49(2):770-2.
38. Morata L, Cobo J, Fernández-Sampedro M, Guisado Vasco P, Ruano E, Lora-Tamayo J, et al. Safety and Efficacy of Prolonged Use of Dalbavancin in Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2019;63(5).
39. Cattaneo D, Fusi M, Galli L, Genovese C, Giorgi R, Matone M, et al. Proactive therapeutic monitoring of dalbavancin concentrations in the long-term management of chronic osteoarticular/periprosthetic joint infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 3 avr 2024;68(4):e0002324.
40. Cojutti PG, Rinaldi M, Gatti M, Tedeschi S, Viale P, Pea F. Usefulness of therapeutic drug monitoring in estimating the duration of dalbavancin optimal target attainment in staphylococcal osteoarticular infections: a proof-of-concept. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 nov 2021;58(5):106445.
41. Cojutti PG, Rinaldi M, Zamparini E, Rossi N, Tedeschi S, Conti M, et al. Population pharmacokinetics of dalbavancin and dosing consideration for optimal treatment of adult patients with staphylococcal osteoarticular infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 mai 2023;65(5):AAC.02260-20.
42. Chiriac U, Rau H, Frey OR, Röhr AC, Klein S, Meyer AL, et al. Validation and Application of an HPLC-UV Method for Routine Therapeutic Drug Monitoring of Dalbavancin. *Antibiotics (Basel)*. 19 avr 2022;11(5):541.
43. Cojutti PG, Gatti M, Punt N, Douša J, Zamparini E, Tedeschi S, et al. Implementation and validation of a Bayesian method for accurately forecasting

- duration of optimal pharmacodynamic target attainment with dalbavancin during long-term use for subacute and chronic staphylococcal infections. *Int J Antimicrob Agents.* janv 2024;63(1):107038.
44. Lafon-Desmurs B, Gachet B, Hennart B, Valentin B, Roosen G, Degrendel M, et al. Dalbavancin as suppressive therapy for implant-related infections: a case series with therapeutic drug monitoring and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 juill 2024;43(7):1475-80.
45. EUCAST : Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Internet]. [cité 8 févr 2025]. Disponible sur: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints)
46. MIC EUCAST [Internet]. [cité 8 févr 2025]. Disponible sur: [https://mic.eucast.org/search/?search%5Bmethod%5D=mic&search%5Bantibiotic%5D=71&search%5Bspecies%5D=-1&search%5Bdisk\\_content%5D=-1&search%5Blimit%5D=50](https://mic.eucast.org/search/?search%5Bmethod%5D=mic&search%5Bantibiotic%5D=71&search%5Bspecies%5D=-1&search%5Bdisk_content%5D=-1&search%5Blimit%5D=50)
47. Cattaneo D, Fusi M, Mariani C, Passerini M, Scandiffio L, Birindelli S, et al. Effect of body mass index on the timing of therapeutic drug monitoring-guided dalbavancin dosing in patients with osteoarticular infections. *J Antimicrob Chemother.* 21 avr 2025;dkaf132.
48. EUCAST : Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Internet]. [cité 5 oct 2024]. Disponible sur: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints)
49. Teigell-Muñoz FJ, Mateos-González M, Bernal Hertfelder E, Sánchez de Torre A, García-Ferrón M, de Cáceres Velasco C, et al. A Dalbavancin for Successful Treatment of Infective Endocarditis Caused by Enterococcus faecalis. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2023;10(1):003654.

50. Hidalgo-Tenorio C, Sadyrbaeva-Dolgova S, Aparicio-Minguijón E, Alarcón A, Plata A, Martínez Marcos FJ, et al. Real-world evidence of dalbavancin effectiveness as consolidation therapy in infective endocarditis due to *Enterococcus* spp. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 1 août 2025;58(4):429-36.

**AUTEUR :** Nom : LIN

**Prénom :** Thomas

**Date de soutenance :** 10 octobre 2025

**Titre de la thèse :** *Traitemennt de 12 semaines par dalbavancine selon un schéma de 3 doses : suivi thérapeutique pharmacologique en vie réelle.*

**Thèse - Médecine - Lille « Année 2025-2026 »**

**Cadre de classement :** Sciences médicales - Médecine

**DES :** Maladies infectieuses et tropicales

**Mots-clés :** dalbavancine, pharmacocinétique, infection de matériel prothétique, suivi thérapeutique pharmacologique.

## Résumé

**Contexte :** La dalbavancine est un antibiotique de la classe des lipoglycopeptides. Sa longue demi-vie rend son utilisation intéressante dans certaines infections lorsque plusieurs semaines de traitement sont requises, notamment les infections sur matériel prothétique. Il existe à ce jour peu de données sur un schéma d'administration couvrant 12 semaines de traitement et le suivi pharmacologique reste nécessaire pour adapter les doses. L'objectif est de vérifier si un schéma de 1500 mg de dalbavancine à J1, J15 et J43 permet une exposition suffisante pendant 12 semaines.

**Méthode :** A travers une cohorte rétrospective incluant les patients ayant reçu 3 doses de dalbavancine avec suivi thérapeutique pharmacologique, nous avons vérifié si les concentrations résiduelles de dalbavancine obtenues restaient supérieures à l'objectif de 8,04 mg/L validé pour *Staphylococcus aureus*.

**Résultats :** Quarante-deux patients (39 infections ostéoarticulaires et 3 infections cardiovasculaires) ont été inclus. L'âge médian était de 69 ans, l'indice de masse corporelle (IMC) médian était de 28 kg/m<sup>2</sup>. Le débit de filtration glomérulaire initial médian était de 97 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Les staphylocoques étaient principalement mis en cause (57 % ; n=24), dont notamment *S. aureus* (26 % ; n=11). Les concentrations de dalbavancine restaient supérieures à 8,04 mg/L dans 100% des mesures. Des différences non-significatives étaient observées en situation d'hypoalbuminémie ou d'obésité. Aucun effet indésirable n'a été observé.

**Conclusion :** Le schéma de dalbavancine de 1500 mg à J1, J15 et J43 semble suffisant pour couvrir 12 semaines, notamment contre les *S. aureus* dont la concentration minimale inhibitrice est inférieure ou égale à 0,125 mg/L. En cas d'hypoalbuminémie, d'insuffisance rénale ou d'IMC extrêmes, le suivi thérapeutique pharmacologique reste nécessaire.

## Composition du Jury

**Président :** Professeur Olivier ROBINEAU

**Assesseurs :** Professeur Éric SENNEVILLE, Docteur Marie TITECAT

**Directeur de thèse :** Docteur Benoît GACHET