

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE BIOLOGIE MEDICALE**

**Soutenu publiquement le 29 Janvier 2020
Par Mle Caroline SAVALLE**

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Évaluation de l'activité antibactérienne de la Dalbavancine
sur des souches hospitalières de Staphylocoques et d'Entérocoques
par la méthode de CMI en microdilution en milieu liquide Sensititre®**

Membres du jury :

Président : Madame le Professeur Anne GOFFARD, CHRU de Lille

Assesseurs : Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE, CH de Tourcoing
Madame le Docteur Anne VACHÉE, CH de Roubaix
Monsieur le Docteur Nicolas ETTAHAR, CH de Valenciennes

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Christian CATTOËN, CH de Valenciennes

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE BIOLOGIE MEDICALE**

**Soutenu publiquement le 29 Janvier 2020
Par Mle Caroline SAVALLE**

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Évaluation de l'activité antibactérienne de la Dalbavancine
sur des souches hospitalières de Staphylocoques et d'Entérocoques
par la méthode de CMI en microdilution en milieu liquide Sensititre®**

Membres du jury :

Président : Madame le Professeur Anne GOFFARD, CHRU de Lille

Assesseurs : Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE, CH de Tourcoing
Madame le Docteur Anne VACHÉE, CH de Roubaix
Monsieur le Docteur Nicolas ETTAHAR, CH de Valenciennes

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Christian CATTOËN, CH de Valenciennes



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

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

REMERCIEMENTS

À **Madame le Professeur Anne GOFFARD** de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

À **Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE** d'avoir accepté d'évaluer cette thèse et de l'intérêt porté à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde considération.

À **Madame le Docteur Anne VACHÉE** d'avoir accepté de juger ce travail en faisant partie des membres de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de toute mon estime.

À **Monsieur le Docteur Nicolas ETTAHAR** d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse et d'évaluer ce travail. Veuillez recevoir le témoignage de mon profond respect.

À **Monsieur le Docteur Christian CATTOËN** de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance pour vos précieux conseils et le temps que vous m'avez accordé afin de mener à bien ce travail.

À tous ceux qui m'ont soutenu et encouragé dans les derniers mois de ce travail de thèse : les biologistes, les techniciens et les secrétaires des laboratoires de l'hôpital Saint-Philibert et de l'hôpital de Seclin.

À Charlotte qui m'a aidée dans la réalisation de la partie technique.

Aux Docteurs Anne Vachée, Dominique Descamps et Pierre Patoz qui m'ont gentiment fourni des souches pour mon étude.

À ma sœur Anne pour son aide très précieuse.

À mes parents pour leurs encouragements et leur soutien au quotidien pendant toutes ces années.

À toutes les autres personnes de ma famille.

À tous les biologistes et techniciens rencontrés durant mon internat aux côtés desquels j'ai beaucoup appris.

À mes co-internes et aux autres internes avec qui j'ai passé de bons moments.

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	13
LISTE DES FIGURES.....	15
LISTE DES TABLEAUX.....	18
PRÉAMBULE.....	20
1. GÉNÉRALITÉS.....	21
1.1. PLACE DES COCCI À GRAM POSITIF DANS LES INFECTIONS BACTÉRIENNES À L'HÔPITAL.....	21
1.2. PRÉSENTATION DES PRINCIPAUX COCCI À GRAM POSITIF	24
1.2.1. Staphylocoques	24
a. Caractères bactériologiques.....	24
b. Facteurs de virulence.....	24
c. Habitat et pouvoir pathogène	27
1.2.2. Streptocoques.....	28
a. Caractères bactériologiques.....	29
b. Facteurs de virulence.....	29
c. Habitat et pouvoir pathogène	30
1.2.3. Entérocoques.....	30
a. Caractères bactériologiques.....	30
b. Facteurs de virulence.....	31
c. Habitat et pouvoir pathogène	31
1.3. PRINCIPAUX MÉCANISMES DE RÉSISTANCE DES COCCI À GRAM POSITIF ET ANTIBIOTIQUES ACTIFS	32
1.3.1. Staphylocoques	32
1.3.2. Streptocoques.....	33
1.3.3. Entérocoques.....	34
1.4. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA RÉSISTANCE DES COCCI À GRAM POSITIF AUX ANTIBIOTIQUES	35

1.4.1. Données de l’OMS.....	35
1.4.2. Données européennes	36
1.4.3. Données françaises	40
1.5. ÉTAT DE LA RECHERCHE EN ANTIBIOTHÉRAPIE ET NOUVELLES MOLÉCULES ANTI-GRAM POSITIF	43
1.6. FAMILLE DES LIPOGLYCOPEPTIDES : LA DALBAVANCINE	45
1.6.1. Mode d’obtention, structure chimique et relations structure-activité	45
1.6.2. Mécanisme d’action	46
1.6.3. Activité microbiologique	47
a. Spectre d’activité	47
b. Concentrations critiques.....	48
c. Activité antibactérienne <i>in vitro</i>	48
d. Bactéricidie.....	54
e. Activité anti-toxinique.....	54
f. Activité sur le biofilm	54
1.6.4. Modalités d’administration – Posologie	55
1.6.5. Pharmacocinétique	57
1.6.6. Pharmacodynamie	59
1.6.7. Utilisations thérapeutiques.....	61
a. Dans l’AMM	61
b. Hors AMM	62
c. « Dans la vraie vie ».....	65
1.6.8. Effets indésirables.....	65
1.6.9. Effet sur le microbiote intestinal.....	67
1.6.10. Résistance	68
1.6.11. Interactions médicamenteuses.....	69
1.7. ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES PAR DÉTERMINATION DE LA CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE.....	70
1.7.1. Définitions et intérêt	70
1.7.2. Méthodes de détermination de la CMI au laboratoire	71
a. La technique de diffusion en milieu gélosé	71
b. La technique de microdilution en milieu liquide.....	73

2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	76
3. MATÉRIELS ET MÉTHODES	77
3.1. SÉLECTION DES SOUCHES ET RECUEIL DES DONNÉES.....	77
3.2. DÉTERMINATION DE LA CMI DE LA DALBAVANCINE.....	78
3.2.1. Technique Sensititre®	78
a. Description des plaques.....	78
b. Préparation des plaques	79
c. Lecture des plaques.....	80
3.2.2. Technique des bandelettes.....	84
3.3. EXPLOITATION DES RÉSULTATS	85
3.3.1. Technique Sensititre®	85
3.3.2. Technique des bandelettes.....	85
3.3.3. Catégorisation clinique des souches.....	86
3.3.4. Comparaison des résultats obtenus par les deux techniques	86
3.3.5. Analyse statistique	86
4. RÉSULTATS	87
4.1. CARACTÉRISTIQUES DES SOUCHES	87
4.2. RÉSULTATS OBTENUS AVEC LA TECHNIQUE SENSITITRE®	89
4.2.1. Résultats bruts.....	89
4.2.2. Détermination des CMI 50 et CMI 90 et du taux de sensibilité.....	92
4.3. RÉSULTATS OBTENUS AVEC LA TECHNIQUE DES BANDELETTES.....	95
4.4. COMPARAISON DES RÉSULTATS OBTENUS PAR LES DEUX TECHNIQUES	98
5. DISCUSSION	99
5.1. INTÉRÊTS ET LIMITES DE L'ÉTUDE	99
5.1.1. Intérêts	99
5.1.2. Limites.....	100

5.2. ACTIVITÉ DE LA DALBAVANCINE.....	100
5.2.1. Comparaison de nos résultats à la littérature.....	100
5.2.2. Comparaison à l’Oritavancine et à la Télavancine.....	102
5.3. INTÉRÊT DE DISPOSER DE CMI ET DE DOSAGES DE LA DALBAVANCINE DANS CERTAINES SITUATIONS CLINIQUES.....	102
5.4. DALBAVANCINE ET UTILISATIONS CLINIQUES.....	103
5.5. ASPECTS TECHNIQUES	104
CONCLUSION ET PERSPECTIVE.....	105
BIBLIOGRAPHIE.....	106
ANNEXES	113

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATCC	American Type Culture Collection
AUC	Aire sous la courbe
BMR	Bactérie Multi-Résistante
c	Concentration critique basse
C	Concentration critique haute
CA-SFM	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CH	Centre Hospitalier
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
C_{max}	Concentration Maximale
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CNR	Centre National de Référence
CPias	Centre d'appui pour la Prévention des infections associées aux soins
CYP	Cytochrome P450
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ENP	Enquête Nationale de Prévalence
ERV	Entérocoque Résistant à la Vancomycine
EUCAST	EUropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
fAUC	Aire sous la courbe de 0 à 24 heures de la fraction libre
GISA	Glycopeptide Intermediate <i>S. aureus</i>
IBAPTM	Infections Bactériennes Aiguës de la Peau et des Tissus Mous
IN	Infection Nosocomiale
IV	IntraVeineuse
JH	Jour d'Hospitalisation
Méti-R	Résistant à la Méricilline
Méti-S	Sensible à la Méricilline
MHB	Bouillon Mueller-Hinton
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PK/PD	Modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique
PLP	Protéine de Liaison aux Pénicillines
PNN	Polynucléaire Neutrophile

PVL	Leucocidine de Panton-Valentine
RAISIN	Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline
SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> Sensible à la Méricilline
SCN	Staphylocoque à Coagulase Négative
SERM	<i>Staphylococcus epidermidis</i> Résistant à la Méricilline
SESM	<i>Staphylococcus epidermidis</i> Sensible à la Méricilline
SMR	Service Médical Rendu
TSST-1	Toxic Shock Syndrome Toxin-1
VISA	Vancomycin Intermediate <i>S. aureus</i>
VRSA	Vancomycin Resistant <i>S. aureus</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des différents micro-organismes retrouvés dans les IN (ENP France, données 2017).....	22
Figure 2 : Répartition des infections impliquant <i>S. aureus</i> (ENP France, données 2017).....	23
Figure 3 : Répartition des infections impliquant <i>E. faecalis</i> (ENP France, données 2017).....	23
Figure 4 : Étapes de formation du biofilm bactérien et modes d'échappement (Petrova <i>et al.</i> , 2016).....	27
Figure 5 : Les différentes régions de l'OMS.....	36
Figure 6 : Proportion de souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> non sensibles aux Macrolides en Europe par pays en 2018 (rapport annuel EARS-Net 2018).....	37
Figure 7 : Proportion de souches invasives de SARM en Europe par pays en 2002 (à gauche) et en 2013 (à droite) (rapports annuels EARS-Net 2002 et 2013)..	38
Figure 8 : Proportion de souches invasives de SARM en Europe par pays en 2018 (rapport annuel EARS-Net 2018)	38
Figure 9 : Proportion de souches invasives d' <i>E. faecalis</i> résistantes à la Vancomycine en Europe par pays en 2002 (à gauche) et en 2013 (à droite) (rapports annuels EARS-Net 2002 et 2013).....	39
Figure 10 : Proportion de souches invasives d' <i>E. faecium</i> résistantes à la Vancomycine en Europe par pays en 2002 (à gauche) et en 2013 (à droite) (rapports annuels EARS-Net 2002 et 2013).....	40
Figure 11 : Proportion de souches invasives d' <i>E. faecium</i> résistantes à la Vancomycine en Europe par pays en 2018 (rapport annuel EARS-Net 2018).....	40
Figure 12 : Données d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 JH entre 2002 et 2017 en France (réseau BMR RAISIN, données 2017).....	41
Figure 13 : Répartition des ERV en France en 2016 (CNR Résistance aux antibiotiques, données 2016)	42
Figure 14 : Évolution du pourcentage de <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la Pénicilline entre 1984 et 2017 (CNR Pneumocoques, données 2017).....	42

Figure 15 : Nombre de nouveaux antibiotiques mis sur le marché entre 1983 et 2017 et évolution de l'antibiorésistance (IDSA 2011).....	43
Figure 16 : Structures chimiques du glycopeptide A 40926 (à gauche) et de la Dalbavancine (à droite) (Malabarba <i>et al.</i> , 2005)	45
Figure 17 : Relations structure-activité de la Dalbavancine.....	46
Figure 18 : Liaison de la Dalbavancine au D-Ala-D-Ala du peptide précurseur du peptidoglycane de <i>S. aureus</i>	47
Figure 19 : Courbes de bactéricidie de la Dalbavancine sur des souches de VISA et de <i>S. pyogenes</i> (Goldstein <i>et al.</i> , 2007)	54
Figure 20 : Schémas d'administration de la Dalbavancine dans les IBAPTM	56
Figure 21 : Concentrations plasmatiques de Dalbavancine (mg/L) en fonction du temps (jours) avec les schémas à une dose et à deux doses	58
Figure 22 : Concentrations plasmatiques de Dalbavancine totale et libre (mg/L) en fonction du temps (jours) avec le schéma à deux doses.....	58
Figure 23 : Relation entre le ratio fAUC/CMI et l'efficacité de la Dalbavancine vis-à-vis de <i>S. pneumoniae</i> (à gauche) et <i>S. aureus</i> (à droite) (Andes <i>et al.</i> , 2007).....	60
Figure 24 : Effet de la Dalbavancine sur la microflore intestinale humaine aérobie (à gauche) et anaérobie (à droite) (Nord <i>et al.</i> , 2005)	67
Figure 25 : Évolution des CMI Dalbavancine, Vancomycine et Teicoplanine d'une souche de <i>S. aureus</i> au cours de passages successifs (Lopez <i>et al.</i> , 2005)	68
Figure 26 : Catégories cliniques possibles d'une souche bactérienne	70
Figure 27 : Mesure de la CMI par la technique des bandelettes.....	72
Figure 28 : Mesure de la CMI par système UMIC®	74
Figure 29 : Mesure de la CMI par système Sensititre®	75
Figure 30 : Plan de la plaque Sensititre® FDANDPF avec les différents antibiotiques testés et leurs concentrations (en mg/L)	78
Figure 31 : Ensemenceur Sensititre AIM™, tube MHB et plaque Sensititre®	80
Figure 32 : Lecteur Sensititre Vizion™ couplé à un ordinateur équipé du logiciel SWIN™	81
Figure 33 : Photo d'une plaque Sensititre® inoculée avec une souche de SARM isolée d'une biopsie osseuse.....	81

Figure 34 : Image de la même plaque Sensititre® après lecture manuelle et interprétation par le logiciel SWIN™	82
Figure 35 : Exemple de contamination dans le puits 7	83
Figure 36 : Exemple de « saut de puits » dans le puits 4	83
Figure 37 : Détermination de la CMI Dalbavancine d'une souche de <i>S. aureus</i> à l'aide d'une bandelette MIC Test Strip® Dalbavancine	85
Figure 38 : Répartition des 237 souches selon le type de séjour des patients	88
Figure 39 : Répartition des 237 souches selon la nature du prélèvement.....	88
Figure 40 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de <i>S. aureus</i> par méthode Sensititre®.....	89
Figure 41 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de SASM et SARM par méthode Sensititre®	90
Figure 42 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de <i>S. epidermidis</i> par méthode Sensititre®.....	90
Figure 43 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de SESM et SERM par méthode Sensititre®	91
Figure 44 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches d' <i>E. faecalis</i> par méthode Sensititre®.....	91
Figure 45 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches d' <i>E. faecium</i> par méthode Sensititre®.....	92
Figure 46 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de <i>S. aureus</i> par méthode des bandelettes	95
Figure 47 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de SASM et SARM par méthode des bandelettes.....	96
Figure 48 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de <i>S. epidermidis</i> par méthode des bandelettes	96
Figure 49 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de SESM et SERM par méthode des bandelettes.....	97
Figure 50 : CMI Dalbavancine (mg/L) obtenues par méthode des bandelettes et par méthode Sensititre®	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des principaux streptocoques (Schlegel <i>et al.</i> , 2000).....	29
Tableau 2 : Homologues de la Dalbavancine : nature des substituants R ₁ et R ₂ et proportions respectives (Monographie de produit XYDALBA®).....	46
Tableau 3 : Concentrations critiques des Lipoglycopeptides (mg/L) d'après le CA-SFM/EUCAST de mai 2019.....	48
Tableau 4 : Activité de la Dalbavancine <i>in vitro</i> sur des souches de <i>S. aureus</i>	49
Tableau 5 : Activité de la Dalbavancine <i>in vitro</i> sur des souches de SCN.....	50
Tableau 6 : Activité de la Dalbavancine <i>in vitro</i> sur des souches de streptocoques.....	51
Tableau 7 : Activité de la Dalbavancine <i>in vitro</i> sur des souches d'entérocoques.....	52
Tableau 8 : Activité de la Dalbavancine <i>in vitro</i> sur des souches de <i>Corynebacterium</i> , <i>Listeria</i> et <i>Micrococcus</i>	53
Tableau 9 : Activité de la Dalbavancine <i>in vitro</i> sur des bactéries anaérobies.....	53
Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (écart-type) de la Dalbavancine pour les schémas thérapeutiques à une dose et à deux doses (XYDALBA® : Résumé des caractéristiques du produit).....	57
Tableau 11 : Effets indésirables de la Dalbavancine par système d'organe et par fréquence (XYDALBA® Résumé des caractéristiques du produit).....	66
Tableau 12 : Concentrations critiques des Lipoglycopeptides et de la Vancomycine (mg/L) vis-à-vis des staphylocoques et des entérocoques d'après le CA-SFM/EUCAST de mai 2019.....	86
Tableau 13 : Répartition des 237 souches par centre hospitalier, espèce bactérienne et phénotype.....	87
Tableau 14 : CMI 50 et CMI 90 (mg/L) des Lipoglycopeptides et de la Vancomycine par espèce bactérienne et phénotype.....	93
Tableau 15 : Taux de sensibilité (%) aux Lipoglycopeptides et à la Vancomycine par espèce bactérienne et phénotype et comparaison statistique.....	94
Tableau 16 : CMI (mg/L) et taux de sensibilité (%) à la Dalbavancine des souches avec un phénotype de résistance particulier.....	94

Tableau 17 : CMI 50 et CMI 90 (mg/L) de la Dalbavancine par espèce bactérienne et phénotype selon la nature du prélèvement.....	94
Tableau 18 : Comparaison statistique des distributions des CMI Dalbavancine par espèce bactérienne et phénotype selon la nature du prélèvement	95
Tableau 19 : CMI 50 et CMI 90 (mg/L) de la Dalbavancine par espèce bactérienne et phénotype et taux de sensibilité (%).....	97
Tableau 20 : Concentrations de Dalbavancine (mg/L) testées par la méthode des bandelettes et par la méthode Sensititre®	98

PRÉAMBULE

Les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du XX^{ème} siècle mais leur efficacité est menacée car leur utilisation massive et répétée, que ce soit en ville ou à l'hôpital, a conduit à l'apparition de bactéries résistantes.

La résistance bactérienne aux antibiotiques aurait causé 700 000 morts dans le monde, dont 25 000 en Europe, en 2014 et pourrait être responsable de 10 millions de morts dans le monde en 2050 (1).

Dans un contexte de grands bouleversements dans l'épidémiologie bactérienne et de ralentissement de la recherche en antibiothérapie, il est absolument nécessaire de préserver les quelques molécules nouvellement disponibles en thérapeutique, comme la Dalbavancine qui est active notamment sur des cocci à Gram positif devenus résistants à d'autres antibiotiques.

Il nous a donc paru intéressant d'évaluer l'activité de la Dalbavancine sur des souches hospitalières de staphylocoques et d'entérocoques au niveau régional.

Dans les généralités, après avoir situé la place des principaux cocci à Gram positif que sont les staphylocoques, les streptocoques et les entérocoques dans les infections bactériennes à l'hôpital en s'appuyant sur les données de l'Enquête Nationale de Prévalence (ENP) 2017 (2), nous présenterons leurs caractères bactériologiques, leurs facteurs de virulence, leur habitat et leur pouvoir pathogène. Nous exposerons ensuite les principaux mécanismes de résistance qu'ils ont développés et les antibiotiques utilisables dans ce contexte en thérapeutique ainsi que des données épidémiologiques sur leur résistance à l'échelle mondiale, européenne et nationale. Dans la partie suivante, nous ferons un point sur la recherche en antibiothérapie et sur les nouvelles molécules anti-Gram positif apparues sur le marché ces dernières années. Puis, nous détaillerons la plus récente d'entre elles, à savoir la Dalbavancine qui est le premier antibiotique de la famille des Lipoglycopeptides disponible en milieu hospitalier. Nous terminerons les généralités en abordant l'étude de la sensibilité aux antibiotiques par la détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).

Une fois les objectifs de l'étude présentés et la méthodologie expliquée, les résultats obtenus seront exposés.

Enfin, nous discuterons de ce travail et nous conclurons en en dégageant une perspective.

1. GÉNÉRALITÉS

1.1. Place des cocci à Gram positif dans les infections bactériennes à l'hôpital

Une ENP des Infections Nosocomiales (IN) et des traitements anti-infectieux en établissements de santé est menée environ tous les cinq ans en France depuis 1990, la dernière datant de 2017 (2). Conduite sous l'égide du Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des IN (RAISIN), cette 6^{ème} enquête est mise en œuvre et coordonnée par Santé publique France en partenariat avec cinq Centres d'appui pour la Prévention des infections associées aux soins (CPias). Cette enquête s'inscrit aussi dans le cadre d'un programme européen de l'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC).

En 2017, la prévalence des patients infectés, c'est-à-dire les patients présentant une ou plusieurs IN actives, était de 4,98% et la prévalence des IN de 5,21%, chiffres stables par rapport à l'ENP de 2012 (5,1% et 5,3% respectivement).

Parmi les 4232 micro-organismes isolés d'IN, les entérobactéries sont les plus fréquentes (43,8%) devant les cocci à Gram positif (34,2%), pour une prévalence des patients infectés de 1,8% et de 1,4% respectivement.

Les micro-organismes les plus fréquemment retrouvés dans les IN sont, par ordre décroissant, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* et *Pseudomonas aeruginosa*. À eux quatre, ils représentent la moitié des micro-organismes isolés d'IN, pour une prévalence de patients infectés de 2,3%, les autres micro-organismes représentant moins de 5% chacun (Figure 1).

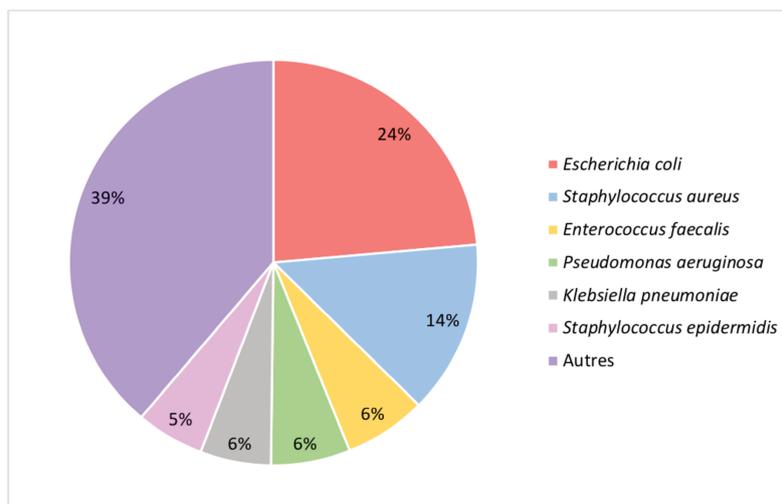


Figure 1 : Répartition des différents micro-organismes retrouvés dans les IN (ENP France, données 2017)

La part relative de *S. aureus* isolés d'IN a diminué entre 2012 et 2017, passant de 15,87% à 13,83% (-13%), mais la prévalence des IN associées est restée stable.

La part relative de *Staphylococcus haemolyticus* est largement plus importante en 2017 qu'en 2012, passant de 0,49% à 1,02% (+107%), et la prévalence des IN a augmenté de 128%. Par ailleurs, il a été constaté une augmentation de la prévalence des IN associées à *Staphylococcus epidermidis* (+35%). Par contre, la prévalence des IN associées aux autres Staphylocoques à Coagulase Négative (SCN) a diminué de 28%.

Les parts relatives d'*Enterococcus faecalis* et d'*Enterococcus faecium* isolés d'IN sont largement plus importantes en 2017 qu'en 2012, passant respectivement de 4,59% à 6,5% (+42%) et de 1,03% à 1,51% (+46%), les faisant passer respectivement du 5^{ème} au 3^{ème} rang et du 13^{ème} au 11^{ème} rang. Il a été retrouvé une augmentation importante de la prévalence des IN associées à *E. faecalis* (+56%) et à *E. faecium* (+61%).

La distribution des cocci à Gram positif isolés d'IN varie selon le site de l'infection. Dans les infections urinaires, *E. faecalis* représente 9% des micro-organismes isolés, *S. aureus* 3,3% et *S. epidermidis* 0,8%.

Dans les infections du site opératoire, *S. aureus* est au premier rang, représentant 23,2% des micro-organismes isolés, *S. epidermidis* 8,4%, *E. faecalis* 7,4%, *E. faecium* 2,7% et les streptocoques 2,6%.

Dans les pneumonies, *S. aureus* est le micro-organisme le plus fréquemment isolé, à hauteur de 14,7%. On retrouve aussi *E. faecalis* à 1,3% et *S. epidermidis* à 0,4%.

Dans les bactériémies, la part relative de *S. aureus* est de 15,9%, celle de *S. epidermidis* de 13,9% et celle d'*E. faecalis* de 4,6%.

Dans les infections de la peau et des tissus mous, *S. aureus* est au premier rang, représentant 34,9% des micro-organismes isolés, *E. faecalis* 5,6%, le streptocoque du groupe A 1,9% et *S. epidermidis* 1,3%.

S. aureus est isolé, dans la moitié des cas, d'infections du site opératoire ou de bactériémies (Figure 2).

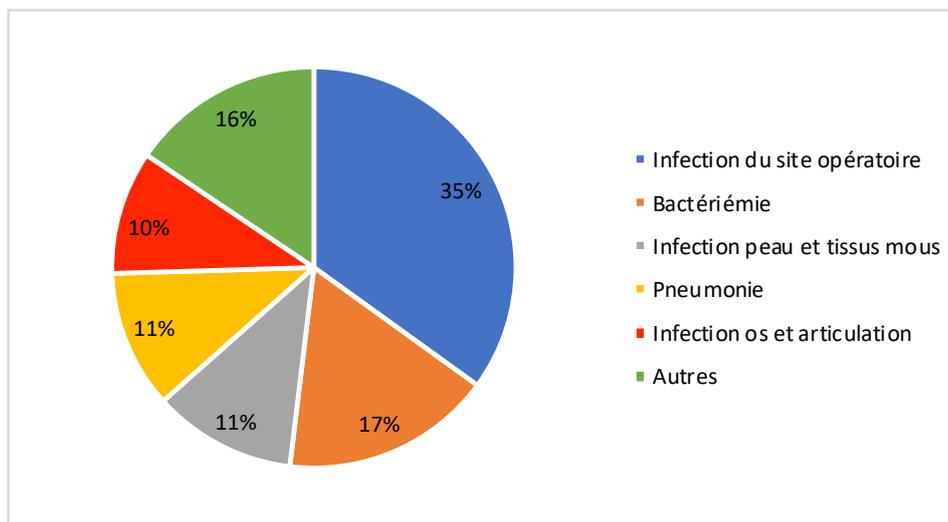


Figure 2 : Répartition des infections impliquant *S. aureus* (ENP France, données 2017)

Quant à *E. faecalis*, il est isolé, dans plus des deux tiers des cas, d'infections urinaires ou d'infections du site opératoire (Figure 3).

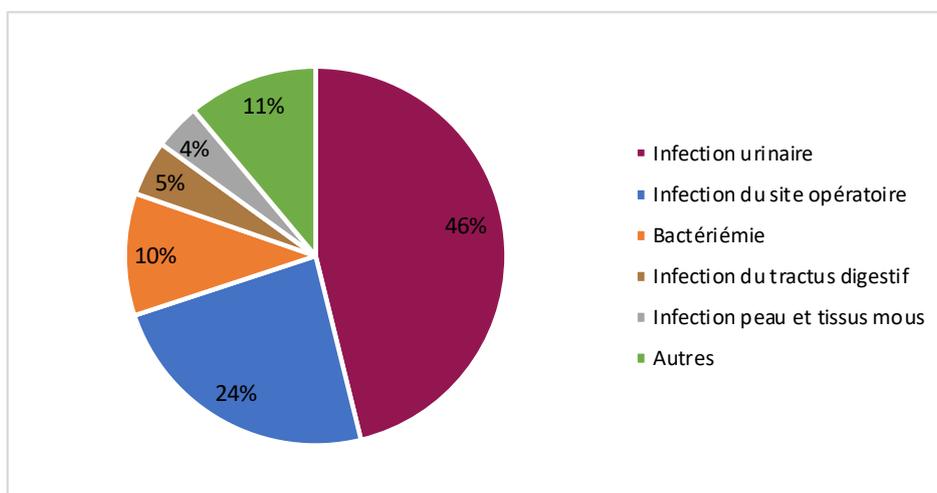


Figure 3 : Répartition des infections impliquant *E. faecalis* (ENP France, données 2017)

1.2. Présentation des principaux cocci à Gram positif

1.2.1. Staphylocoques

a. Caractères bactériologiques

S. aureus

S. aureus, aussi appelé Staphylocoque doré, est un cocci à Gram positif disposé en paires, tétrades ou amas, immobile, souvent capsulé, non sporulé. Cette bactérie a un métabolisme aérobie-anaérobie facultatif. Peu exigeante, elle pousse sur milieux ordinaires en 24 heures à 37°C et donne des colonies souvent β -hémolytiques, parfois pigmentées en jaune doré. Cette bactérie possède une catalase et une coagulase libre, ne possède pas d'oxydase et fermente le mannitol.

Staphylocoques à coagulase négative

Il existe de nombreux SCN, aussi appelés Staphylocoques blancs : *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*... Ce sont des cocci à Gram positif disposés en paires, tétrades ou amas, immobiles, souvent capsulés, non sporulés. Ces bactéries ont un métabolisme aérobie-anaérobie facultatif. Peu exigeantes, elles poussent sur milieux ordinaires en 24 heures à 37°C et donnent des petites colonies blanches, hémolytiques ou non selon l'espèce. Elles possèdent une catalase mais ne possèdent pas de coagulase libre et d'oxydase.

b. Facteurs de virulence

S. aureus

S. aureus possède de nombreux facteurs de virulence qui lui permettent de coloniser les tissus, de disséminer localement et à distance et de se protéger de la réaction immunitaire innée dont la phagocytose :

- des adhésines ou MSCRAMMs (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules) qui sont des protéines de surface permettant l'adhésion de la bactérie aux protéines de la matrice extracellulaire : la protéine A liant le facteur von Willebrand et les fragments Fc et Fab des immunoglobulines, les protéines de

liaison au fibrinogène, au collagène, à la fibronectine, à l'élastine, à la laminine et à la sialoprotéine osseuse.

- un peptidoglycane et des acides lipoteichoïques qui favorisent également l'adhésion bactérienne.

- des enzymes qui jouent un rôle dans l'extension de l'infection : la coagulase libre ou staphylocoagulase, la coagulase liée ou clumping factor qui inhibe la phagocytose par formation d'un caillot en liant la prothrombine, des lipases qui modifient les lipides anti-bactériens et facilitent la survie des bactéries, la staphylokinase ou fibrinolyse qui crée des microembols septiques et entraîne des métastases à distance, des thermonucléases (RNAses, DNAses) et des protéases, la hyaluronidase et l'élastase qui dégradent le tissu conjonctif.

- des cyto-toxines : l'hémolysine α antigénique, sécrétée par 85% des souches isolées en clinique, entraînant une fuite du contenu cellulaire et une libération de médiateurs de l'inflammation ainsi que la formation d'anticorps précipitants et neutralisants, l'hémolysine β rarement produite par les souches humaines et l'hémolysine δ aux propriétés détergentes, des toxines synergohyménotropes dont la Leucocidine de Panton-Valentine (PVL) et des toxines superantigéniques, réalisant une activation non spécifique des lymphocytes T, que sont les entérotoxines, les exfoliatines et la toxine du syndrome de choc toxique staphylococcique ou Toxic Shock Syndrome Toxin-1 (TSST-1).

- une capsule polysaccharidique qui inhibe la phagocytose.

- des sidérophores impliqués dans la capture du fer nécessaire à la croissance de la bactérie et aux facteurs de virulence.

SCN

Comparé à *S. aureus*, peu de facteurs de virulence ont été décrits chez les SCN. Ces facteurs peuvent varier en fonction de l'espèce ou de l'origine de la souche.

Les SCN peuvent produire des enzymes extracellulaires, telles que des lipases, des protéases, des estérases et des phospholipases, qui sont impliquées dans l'inactivation du système de défense de l'hôte, ainsi que des toxines cytolytiques. Par ailleurs, certaines souches cliniques de SCN possèdent des gènes codant des superantigènes, que sont les entérotoxines SEA, SEB, SEC et TSST-1 (3).

Les SCN peuvent produire aussi des lantibiotiques, qui appartiennent à la classe des peptides antimicrobiens cationiques (4). Ces peptides agissent principalement en

perturbant l'intégrité des organismes cibles par l'induction de pores dans leur membrane cytoplasmique ou en perturbant leur fonction enzymatique, par exemple en inhibant la biosynthèse de leurs parois cellulaires.

Nous allons détailler les facteurs de virulence de *S. epidermidis*, qui est l'espèce la plus fréquemment mise en cause dans les infections à SCN.

Il possède des exoenzymes :

- la métalloprotéase extracellulaire SepA, qui a une forte capacité à inactiver les peptides antimicrobiens par clivage protéolytique (5) et qui favorise également la résistance de *S. epidermidis* à la destruction par les polynucléaires neutrophiles (PNN) (6).

- la protéase extracellulaire ECP (cell wall-associated cysteine protease), qui a une activité élastase capable de dégrader les protéines humaines telles que l'élastine, le collagène, le fibrinogène et la fibronectine et qui est considérée comme un facteur de virulence contribuant à la colonisation et l'infection des tissus humains.

- des lipases, qui pourraient être impliquées dans la colonisation de la peau (7).

S. epidermidis produit aussi des toxines cytolytiques telles que les PSMs (Phenol-Soluble Modulins) de type α , β et δ qui ont une capacité marquée à lyser les PNN humains en formant des pores dans la membrane cellulaire. Les PSMs sont des chimioattracteurs pour les PNN et les monocytes. Ils induisent également la libération de cytokines et stimulent la production de NF- κ B dans les macrophages (8). Ces toxines ont donc des propriétés pro-inflammatoires prononcées.

La physiopathologie des infections à SCN implique principalement l'échappement immunitaire et la formation d'un biofilm.

Les SCN ont élaboré des stratégies pour échapper aux mécanismes de défense du système immunitaire à savoir l'internalisation par des phagocytes non professionnels et la persistance dans la cellule hôte ainsi que l'interférence avec le système immunitaire humain en libérant des composants de leur paroi cellulaire qui stimulent les lymphocytes humains à produire du TNF α , de l'IL-1 et de l'IL-6.

Les SCN sont capables de former un biofilm *in vivo* à la surface de matériels étrangers (prothèses, cathéters...). La formation d'un biofilm à la surface d'un matériel rend la documentation microbiologique plus compliquée, fait que l'antibiothérapie optimale est plus difficile à atteindre et impose le retrait du matériel pour éradiquer l'infection.

Un biofilm est une communauté sessile de cellules microbiennes qui sont attachées

à un substrat, à une interface ou entre elles, piégées dans une matrice extracellulaire, appelée « slime » pour *S. epidermidis*, qu'elles ont au moins partiellement produite, et présentant un phénotype modifié concernant la croissance, l'expression génique et la production de protéines par rapport à celui des cellules bactériennes planctoniques. La formation du biofilm bactérien est un processus dynamique complexe qui comprend 3 grandes étapes : adhésion réversible puis irréversible de la bactérie et maturation du biofilm. La bactérie peut s'en détacher par dispersion ou érosion. Des fragments de biofilm peuvent aussi se détacher par desquamation (Figure 4) (9).

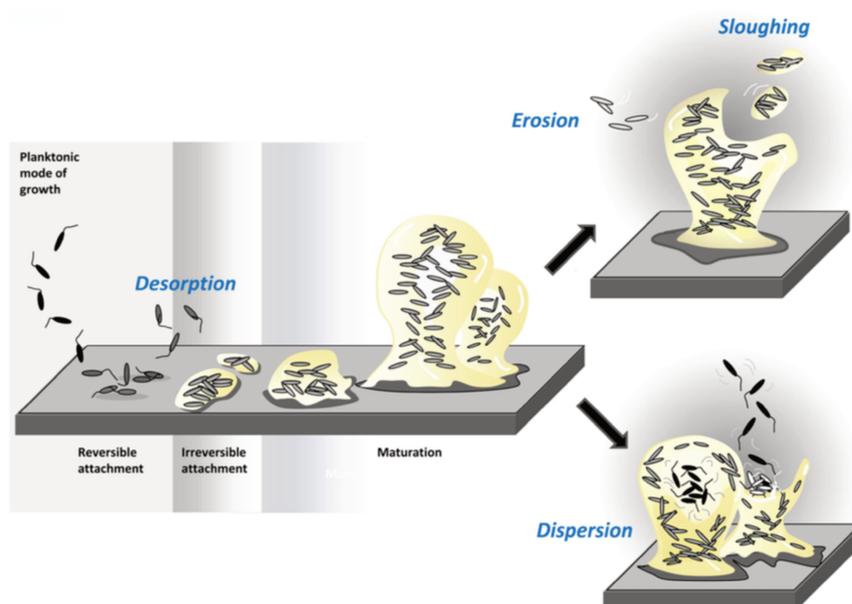


Figure 4 : Étapes de formation du biofilm bactérien et modes d'échappement (Petrova *et al.*, 2016)

c. Habitat et pouvoir pathogène

S. aureus

S. aureus est une bactérie ubiquitaire, commensale de la peau et des muqueuses de l'Homme et des animaux. Son portage peut être intermittent au niveau nasal, axillaire, inguinal...

Cette bactérie a un potentiel de pathogénicité très important et est responsable aussi bien d'infections communautaires que nosocomiales.

S. aureus est responsable d'infections cutanéomuqueuses à type d'impétigos, folliculites, furoncles, abcès, panaris, cellulites, phlegmons, otites et sinusites.

Ces infections suppuratives superficielles peuvent se compliquer par extension locorégionale ou par dissémination hématogène de la bactérie, à l'origine d'infections profondes : bactériémies, endocardites sur valves natives principalement, infections

ostéo-articulaires (spondylodiscites, ostéomyélites, ostéites, arthrites), méningites, pneumopathies, myosites, infections urinaires...

Cette bactérie peut aussi entraîner des infections non suppuratives d'origine toxique comme le syndrome d'exfoliation généralisée ou l'impétigo bulleux, tous deux liés à la sécrétion d'exfoliatines A et B ; le syndrome de choc toxique staphylococcique lié à la sécrétion de l'exotoxine superantigénique TSST-1 ; des infections cutanées sévères et récidivantes, des infections ostéo-articulaires sévères et des pneumonies nécrosantes communautaires mortelles liées à la sécrétion de PVL et des toxi-infections alimentaires liées à l'ingestion d'entérotoxines thermostables.

SCN

Les SCN sont des bactéries ubiquitaires, commensales de la peau et des muqueuses de l'Homme et des animaux.

La majorité des SCN sont des bactéries opportunistes essentiellement responsables d'infections nosocomiales. Trois facteurs favorisent ces infections : la présence de matériel étranger, l'immunodépression et la multirésistance des SCN aux antibiotiques. Il peut s'agir d'infections sur cathéters (bactériémies sur cathéter veineux ou artériel, péritonites sur cathéter d'hémodialyse, méningites sur dérivation externe du liquide céphalo-rachidien), d'infections sur pompes à insuline, d'endocardites sur valves prothétiques ou sur sondes de pace-maker, d'ostéoarthrites sur matériel prothétique... Dans ces infections sur matériel, *S. epidermidis* est l'espèce retrouvée de façon majoritaire, suivi par *S. haemolyticus*. Les SCN peuvent être aussi responsables d'infections communautaires. C'est le cas de *S. saprophyticus* qui provoque des cystites chez la femme jeune et de *S. lugdunensis* qui entraîne des infections cutanées et des endocardites infectieuses.

1.2.2. Streptocoques

Il existe de nombreuses espèces de streptocoques. Selon la classification de Lancefield basée sur la détection d'un antigène de paroi, les streptocoques sont classés en 20 groupes désignés par des lettres (de A à H et de K à V). Les autres streptocoques sont dits non groupables. Schlegel *et al.* ont proposé de classer les principaux streptocoques de la façon suivante (Tableau 1) (10) :

Streptocoques pyogènes		<i>S. pyogenes</i> (groupe A) <i>S. agalactiae</i> (groupe B) <i>S. porcinus</i> <i>S. dysgalactiae</i> (groupe C ou G) <i>S. equi</i> (groupe C) <i>S. canis</i> (groupe G)
Streptocoques oraux	Groupe <i>mitis</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. oralis</i> <i>S. sanguinis</i> <i>S. parasanguinis</i> <i>S. mitis</i> <i>S. infantis</i> <i>S. cristatus</i> <i>S. gordonii</i>
	Groupe <i>mutans</i>	<i>S. mutans</i>
	Groupe <i>salivarius</i>	<i>S. salivarius</i> <i>S. thermophilus</i> <i>S. vestibularis</i> <i>S. oligofermentans</i>
	Groupe des streptocoques déficients	<i>Granulicatella adjacens</i> <i>Abiotrophia defectiva</i>
	Groupe <i>milleri</i>	<i>S. anginosus</i> <i>S. constellatus</i> <i>S. intermedius</i>
Streptocoques du groupe D		<i>S. bovis</i> <i>S. gallolyticus</i> <i>S. alactolyticus</i> <i>S. infantarius</i>

Tableau 1 : Classification des principaux streptocoques (Schlegel *et al.*, 2000)

a. Caractères bactériologiques

Les streptocoques sont des cocci bien ronds à Gram positif groupés en diplocoques ou en chaînettes de longueur variable, immobiles, parfois capsulés, non sporulés. Ces bactéries sont anaérobies aérotolérantes. Exigeantes, elles nécessitent des milieux de culture enrichis (gélouses au sang) et poussent en 24-48 heures à 37°C. Selon les espèces, elles peuvent être hémolytiques (hémolyse α ou β) ou non. Leur croissance est favorisée sous CO₂ ou en anaérobiose. Ces bactéries ne possèdent pas de catalase ni d'oxydase.

b. Facteurs de virulence

Les streptocoques peuvent posséder différents facteurs de virulence qui diffèrent selon les espèces comme des éléments de structure (capsule, pili, protéines de liaison à la fibronectine, protéine M, acides teichoïques et lipoteichoïques, peptidoglycane...), des enzymes (hémolysines, streptolysines, streptodornases, streptokinases, hyaluronidases, protéases...) et des toxines (exotoxines pyrogènes).

c. Habitat et pouvoir pathogène

Parmi les streptocoques, il y a des espèces commensales et des espèces pathogènes :

- Les espèces commensales appartiennent à la flore normale des muqueuses de l'Homme : ce sont les streptocoques oraux, commensaux de l'oropharynx ou de l'intestin, et les streptocoques du groupe D, commensaux de l'intestin. Dans certaines circonstances, ces bactéries commensales deviennent pathogènes opportunistes et peuvent être responsables d'infections, notamment de bactériémies ou d'endocardites.

- Les streptocoques pathogènes (streptocoques des groupes A, B, C et G et *S. pneumoniae*) sont responsables d'infections aiguës (infections cutanées, ORL, respiratoires, bactériémies, endocardites, méningites, arthrites...). Ces bactéries peuvent aussi être présentes transitoirement et en faible quantité sur les muqueuses ou les téguments : on parle alors de portage asymptomatique.

1.2.3. Entérocoques

Dans le genre *Enterococcus*, il y a de nombreuses espèces mais huit sont occasionnellement pathogènes chez l'Homme et l'animal : *E. faecalis* (80% des isolats cliniques), *E. faecium* (10-15% des isolats cliniques), *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. avium*, *E. durans*, *E. hirae* et *E. raffinosus*.

a. Caractères bactériologiques

Les entérocoques sont des cocci à Gram positif d'aspect ovoïde, disposés en diplocoques ou courtes chaînettes, immobiles (sauf *E. gallinarum* et *E. casseliflavus*), rarement capsulés, non sporulés. Ces bactéries sont anaérobies aérotolérantes. Peu exigeantes, elles poussent sur milieux ordinaires en 24 heures à 37°C et leur croissance est favorisée sous CO₂ ou en anaérobiose. Elles donnent des petites colonies, le plus souvent non hémolytiques. Elles ne possèdent pas de catalase ni d'oxydase mais produisent une esculinase, enzyme hydrolysant l'esculine en glucose et esculétine.

b. Facteurs de virulence

Les entérocoques ne sont pas des bactéries très virulentes. Pour devenir pathogènes, ils ont besoin d'exprimer des facteurs de virulence.

Il existe plusieurs facteurs de virulence associés aux infections à entérocoques, que l'on peut répartir en cinq grandes fonctions : les facteurs permettant l'adhésion, les facteurs participant à la formation d'un biofilm, les régulateurs de l'expression de certains gènes, les enzymes lytiques et les facteurs antiphagocytaires (11). Parmi ces facteurs de virulence, il y a des facteurs liés à la membrane (pili, protéines de liaison au collagène, protéines de surface Esp, substance d'agrégation), des facteurs sécrétés (bactériocines, hyaluronidase, gélatinase, sérine protéase, anion superoxide), la présence d'une capsule polysaccharidique et les composants de la paroi cellulaire (acide lipoteichoïque, antigènes polysaccharidiques).

c. Habitat et pouvoir pathogène

Les entérocoques font partie de la flore commensale digestive de l'Homme et de certains animaux. Ils colonisent également la peau et l'appareil génito-urinaire. Ils se rencontrent aussi dans l'environnement (eau, sol, végétaux) et dans des aliments (produits laitiers).

Seuls ou en association avec d'autres bactéries, les entérocoques peuvent être à l'origine de diverses infections : infections urinaires, bactériémies, endocardites sur valves natives ou prothétiques, suppurations intra-abdominales ou pelviennes, surinfections de plaies, infections ostéo-articulaires...

Ce sont des bactéries pathogènes opportunistes. En effet, une hospitalisation de plus de 15 jours, une administration d'antibiotiques, une instrumentation invasive ou un terrain sous-jacent (neutropénie...) sont des facteurs de risque d'infections à entérocoques.

1.3. Principaux mécanismes de résistance des cocci à Gram positif et antibiotiques actifs

1.3.1. Staphylocoques

Plus de 90% des souches hospitalières de *S. aureus* et de SCN produisent une pénicillinase. Cette enzyme, inductible, est codée par un gène plasmidique, le gène *blaZ*, porté par un transposon. Elle hydrolyse la Pénicilline G, la Pénicilline V, les Pénicillines A, les Carboxypénicillines et les Uréidopénicillines mais épargne les Pénicillines M, les Céphalosporines et les Carbapénèmes. Cette enzyme est inhibée par un inhibiteur de β -lactamases comme l'acide clavulanique ou le tazobactam.

25% des souches hospitalières de *S. aureus* et plus de 50% des souches hospitalières de SCN sont résistantes à la Mécilline par production d'une Protéine de Liaison aux Pénicillines (PLP) additionnelle : la PLP2a ou PLP2c codée par le gène chromosomique *mecA* ou *mecC* inclus dans un élément génétique mobile, la cassette chromosomique *SCCmec*. Cette PLP, de très faible affinité pour toutes les β -lactamines, entraîne une résistance croisée à l'ensemble des β -lactamines (Pénicillines G, V, M, A, Carboxypénicillines, Uréidopénicillines, Céphalosporines, Carbapénèmes). Les *S. aureus* résistants à la Mécilline (SARM) sont des Bactéries Multi-Résistantes (BMR). En effet, ces souches possèdent souvent des résistances associées à d'autres familles d'antibiotiques : Fluoroquinolones, Aminosides, Macrolides...

Il existe des souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux Glycopeptides. On parle de Vancomycin/Glycopeptide Intermediate *S. aureus* (VISA/GISA). Le mécanisme de cette résistance est complexe. L'épaississement de la paroi bactérienne, résultant d'une réorganisation complexe et d'une hyperproduction du peptidoglycane avec augmentation du nombre de cibles D-Ala-D-Ala, entraînerait une séquestration des Glycopeptides dans le peptidoglycane et les empêcherait d'accéder à leurs cibles D-Ala-D-Ala au niveau de la membrane cytoplasmique.

Il existe aussi de très rares souches de *S. aureus* qui possèdent un haut niveau de résistance aux Glycopeptides. Ce sont les Vancomycin/Glycopeptide Resistant *S. aureus* (VRSA/GRSA). Ces souches ont fait l'acquisition de l'opéron *VanA* des entérocoques résistants aux Glycopeptides, porté par un plasmide. De telles souches n'ont pas encore été décrites en France.

Les SCN peuvent aussi être résistants aux Glycopeptides, et plus particulièrement à la Teicoplanine.

Les Pénicillines M (Oxacilline et Cloxacilline) constituent le traitement de 1^{ère} intention des infections à staphylocoques sensibles à la Méricilline (méti-S) aussi bien dans les infections systémiques que dans les infections cutanées. Les Pénicillines A peuvent être également utilisées, mais très souvent en association avec un inhibiteur de β -lactamases. Dans les infections sévères à staphylocoques méti-S, le recours aux Glycopeptides n'est justifié que quand il s'agit de souches résistantes aux autres antibiotiques. La Vancomycine constitue le traitement de référence des infections graves à staphylocoques résistants à la Méricilline (méti-R). Sont actifs également sur les staphylocoques méti-R la Pristinaycine, la Rifampicine, la Daptomycine et le Linézolide, ce dernier étant aussi actif sur les GISA. La Tigécycline est une autre molécule active sur les SARM.

1.3.2. Streptocoques

Il y a très peu de résistances acquises chez les streptocoques, à l'exception du pneumocoque.

En effet, *S. pneumoniae* est fréquemment de sensibilité diminuée aux Pénicillines par échange de gènes avec les streptocoques oraux, à l'origine de gènes mosaïques, codant des PLP de moindre affinité pour les Pénicillines.

Le pneumocoque est aussi assez souvent résistant aux Macrolides principalement par acquisition d'un gène de méthylation ribosomale ou d'une pompe d'efflux.

Les Pénicillines naturelles (Pénicillines G et V) sont actives sur le pneumocoque. L'Amoxicilline est indiquée également dans le traitement des méningites et des pneumopathies à pneumocoque. Le Céfotaxime et la Ceftriaxone constituent le traitement de 1^{ère} intention des méningites à pneumocoque et le traitement de 2^{ème} intention des otites à pneumocoque en cas d'échec des Pénicillines. La Lévofoxacine et la Moxifloxacine peuvent être utilisées en 2^{ème} intention pour les pneumopathies à pneumocoque sur terrain particulier. Les Glycopeptides, la Daptomycine et le Linézolide sont actifs sur les pneumocoques résistants à la Pénicilline. Les Macrolides sont indiqués en 2^{ème} intention dans le traitement des exacerbations de bronchite chronique à pneumocoque. La Télithromycine est active sur les pneumocoques devenus résistants aux Macrolides.

1.3.3. Entérocoques

De rares souches d'*E. faecalis* et de nombreuses d'*E. faecium* peuvent acquérir une résistance aux Pénicillines par hyperproduction ou mutation de la PLP5.

Chez les Entérocoques, plusieurs types de résistances aux Glycopeptides ont été décrits à ce jour via des opérons qui codent pour des enzymes capables de modifier la cible des Glycopeptides : le D-Ala-D-Ala du précurseur du peptidoglycane, les principaux étant *VanA* et *VanB*.

L'acquisition de l'opéron *VanA* porté par un transposon entraîne la synthèse d'un précurseur anormal du peptidoglycane : le D-Ala-D-Lactate, un depsipeptide sans affinité pour les Glycopeptides. Cela confère une résistance inductible de haut niveau à la Vancomycine et à la Teicoplanine. On rencontre surtout ce phénotype chez *E. faecium* mais on peut le rencontrer aussi chez *E. faecalis* et chez diverses espèces d'entérocoques. Cela fait d'*E. faecium* une Bactérie Hautement Résistante émergente (BHRe). Cette résistance est transférable à d'autres entérocoques et même à d'autres espèces de bactéries à Gram positif comme *S. aureus*.

L'acquisition de l'opéron *VanB* porté par un transposon entraîne la synthèse du même depsipeptide que l'opéron *VanA* : le D-Ala-D-Lactate mais il existe une différence de régulation entre *VanA* et *VanB*. Cela confère une résistance inductible de niveau variable à la Vancomycine mais la sensibilité à la Teicoplanine est conservée. On peut rencontrer ce phénotype chez *E. faecalis* et *E. faecium*. Cette résistance est transférable et peut sélectionner des mutants constitutifs résistants à la Teicoplanine.

L'Amoxicilline est souvent utilisée dans le traitement des infections à entérocoques. Pour les souches d'entérocoques résistantes aux β -lactamines, les Glycopeptides constituent un traitement de 2^{ème} intention. La Tigécycline, la Daptomycine, le Linézolide et la Quinupristine-Dalfopristine sont actifs sur les Entérocoques Résistants à la Vancomycine (ERV).

1.4. Épidémiologie de la résistance des cocci à Gram positif aux antibiotiques

1.4.1. Données de l’OMS

Le 30 avril 2014, l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié pour la première fois un rapport sur la résistance bactérienne actuelle aux antibiotiques à l’échelle mondiale s’intitulant *Antimicrobial resistance : global report on surveillance* (12). Ce rapport, auquel 114 pays ont participé, affirme que l’antibiorésistance est une grave menace d’ampleur mondiale pour la santé publique. En effet, il indique que la résistance aux antibiotiques, en particulier aux antibiotiques de dernier recours, n’épargne aucune région du monde et qu’elle peut toucher n’importe quel individu.

Ce rapport a permis de montrer que de nombreuses bactéries ont acquis des résistances aux antibiotiques et que l’antibiorésistance a pour conséquence un allongement de la durée de l’infection, un allongement de la durée d’hospitalisation donc une augmentation du coût des soins, des soins plus lourds et une hausse de la mortalité. Par exemple, le risque de décès des patients infectés par un SARM est supérieur de 64% par rapport aux patients infectés par un *S. aureus* sensible à la Méricilline (SASM).

Selon les régions de l’OMS (Figure 5), la prévalence des infections à SARM parmi les infections à *S. aureus* est variable. Les infections à SARM représentent plus d’un quart des infections à *S. aureus* dans la région OMS de l’Asie du Sud-Est et plus de la moitié dans la région OMS de la Méditerranée orientale. Elles peuvent représenter jusqu’à 60% des infections à *S. aureus* dans la région européenne de l’OMS, jusqu’à 80% dans les régions africaine et du Pacifique occidental de l’OMS et jusqu’à 90% dans la région OMS des Amériques.

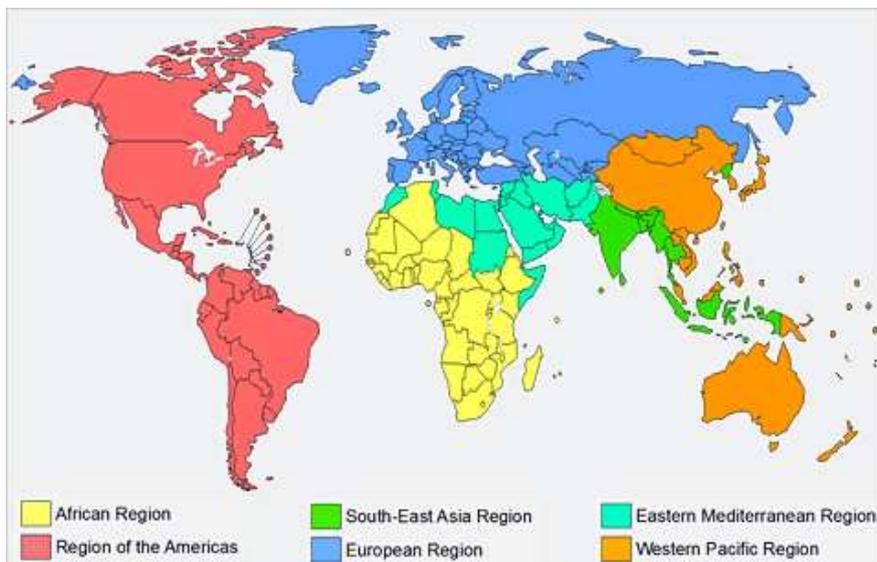


Figure 5 : Les différentes régions de l'OMS

1.4.2. Données européennes

L'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) est le plus grand système de surveillance financé par des fonds publics pour la surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Europe. Les 28 États membres de l'Union Européenne et 2 pays de l'Espace économique européen (Islande et Norvège) y participent. Les données rapportées par le réseau constituent d'importants indicateurs de l'apparition et de la propagation de la résistance antimicrobienne en Europe.

L'EARS-Net surveille la sensibilité aux antibiotiques de huit agents pathogènes bactériens responsables d'infections chez l'Homme dont *S. pneumoniae* et *S. aureus* depuis 1999 et *E. faecalis* et *E. faecium* depuis 2001. Cette surveillance cible les souches invasives de staphylocoques, d'entérocoques et de pneumocoques isolées d'hémocultures et les souches de pneumocoques isolées de prélèvements de liquide céphalo-rachidien.

Les résultats présentés dans le rapport annuel de l'EARS-Net de 2018 sont basés sur les données de résistance aux antimicrobiens d'isolats invasifs déclarées à l'EARS-Net par 30 pays de l'Union Européenne et de l'Espace économique européen en 2019 et sur les analyses de tendance des données communiquées par les pays participants pour la période 2015-2018 (13).

La situation de la résistance aux antimicrobiens en Europe présente de grandes variations en fonction de l'espèce bactérienne, du groupe d'antimicrobiens et de la région géographique. Pour plusieurs combinaisons bactéries / groupes antimicrobiens, un gradient nord-sud et ouest-est est évident. En général, les pays du nord ont signalé des pourcentages de résistance plus faibles, tandis que des pourcentages plus élevés ont été signalés dans le sud et l'est de l'Europe.

Pour *S. pneumoniae*, la situation de résistance en Europe semblait stable entre 2015 et 2018, mais avec des variations importantes d'un pays à l'autre. En 2018, comme les années précédentes, de grandes variations inter-pays ont pu être notées dans la sensibilité à *S. pneumoniae*, avec des pourcentages nationaux d'isolats présentant une non-sensibilité à la Pénicilline qui variaient de 0,1% à 40% et ceux présentant une résistance aux Macrolides de 2,5% à 32,3% (Figure 6). La non-sensibilité aux Macrolides était, dans la plupart des pays, plus fréquente que la non-sensibilité à la Pénicilline.

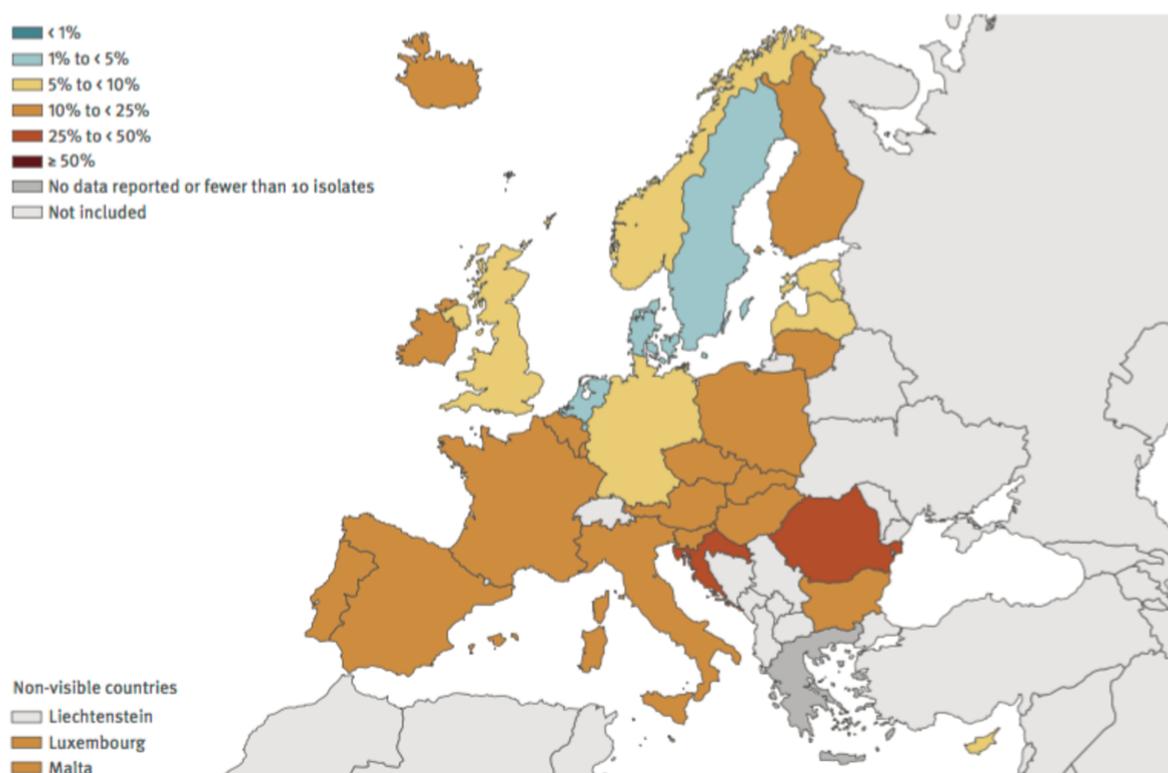


Figure 6 : Proportion de souches invasives de *S. pneumoniae* non sensibles aux Macrolides en Europe par pays en 2018 (rapport annuel EARS-Net 2018)

Pour *S. aureus*, la baisse du pourcentage d'isolats résistants à la Mécicilline observée au cours des années précédentes (Figure 7) (14,15) s'est poursuivie en 2018 (Figure 8). Le pourcentage moyen de SARM pondéré en fonction de la population européenne a sensiblement diminué, passant de 19,6% en 2014 à 16,4% en 2018, avec des tendances à la baisse similaires signalées par près d'un tiers des pays. En 2018, de grandes différences dans les pourcentages nationaux de SARM ont été notées, allant de 0% à 43%. Le SARM reste donc un agent pathogène important en Europe car les niveaux de SARM sont encore élevés dans plusieurs pays et la résistance combinée à d'autres groupes d'antimicrobiens est courante, la plus courante étant la résistance aux Fluoroquinolones.

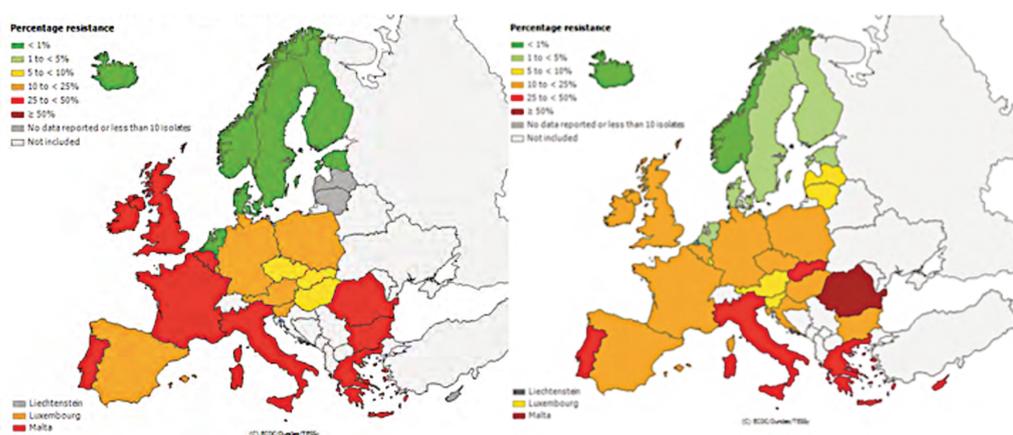


Figure 7 : Proportion de souches invasives de SARM en Europe par pays en 2002 (à gauche) et en 2013 (à droite) (rapports annuels EARS-Net 2002 et 2013)

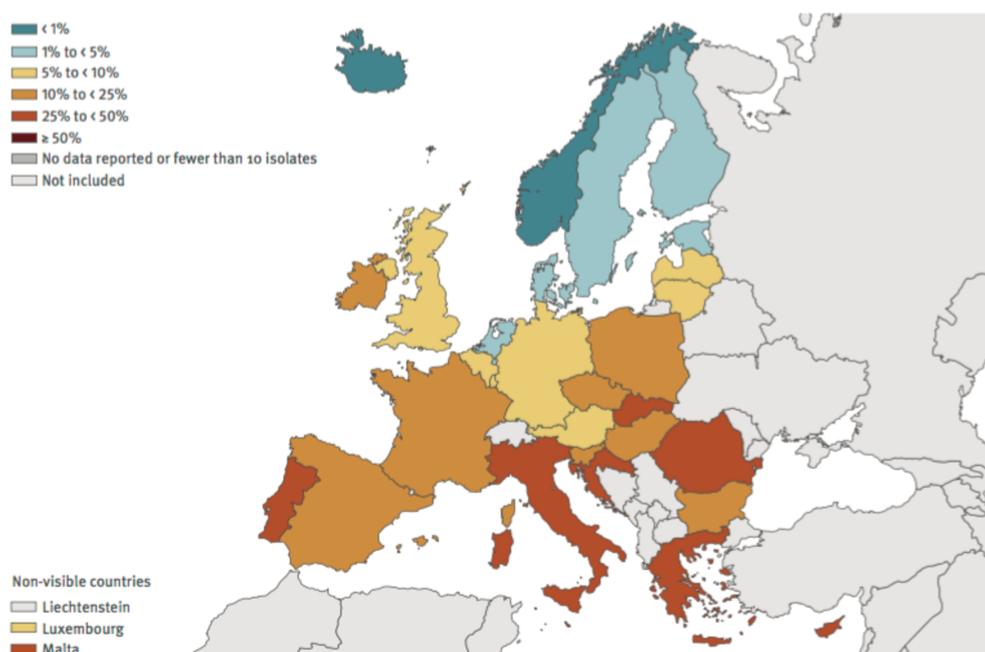


Figure 8 : Proportion de souches invasives de SARM en Europe par pays en 2018 (rapport annuel EARS-Net 2018)

Chez *E. faecalis*, en 2018, le pourcentage moyen pondéré en fonction de la population européenne de la résistance de haut niveau à la Gentamicine était de 27,1%, avec des pourcentages nationaux allant de 6,7% à 41,6%. La tendance en Europe a diminué de manière significative entre 2015 et 2018, des tendances nationales en baisse similaires ayant été signalées dans près d'un quart des pays. Depuis 2002, la résistance à la Vancomycine chez *E. faecalis* reste faible dans la plupart des pays (Figure 9) (14,15).

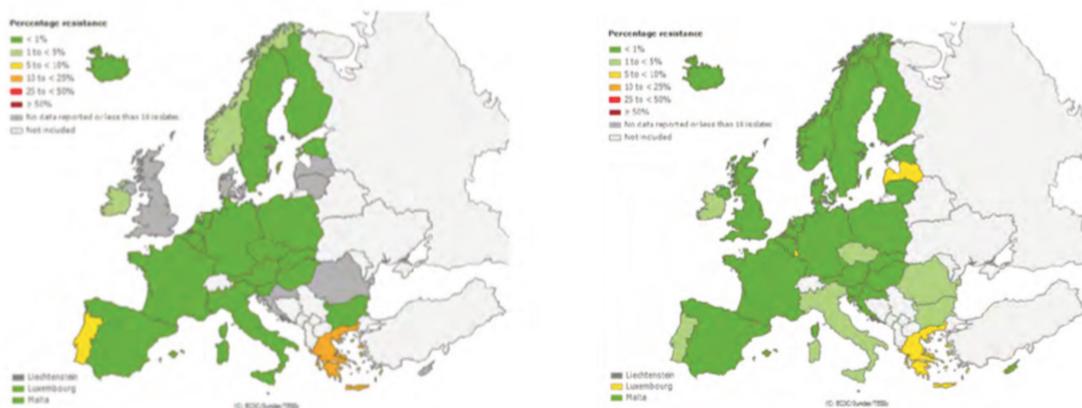


Figure 9 : Proportion de souches invasives d'*E. faecalis* résistantes à la Vancomycine en Europe par pays en 2002 (à gauche) et en 2013 (à droite) (rapports annuels EARS-Net 2002 et 2013)

Chez *E. faecium*, en 2018, à quelques exceptions près, les pourcentages nationaux d'un haut niveau de résistance aux Aminocyclitolés étaient plus élevés que chez *E. faecalis*. De plus, le pourcentage moyen pondéré en fonction de la population européenne de la résistance à la Vancomycine chez *E. faecium* était de 17,3%, ce qui représente une augmentation significative par rapport à 2015, où ce pourcentage était de 10,5%. Les pourcentages nationaux variaient de 0% à 59,1%. Seuls 12 des 30 pays déclarants ont déclaré des pourcentages de résistance inférieurs à 5%. L'augmentation rapide et continue du pourcentage de résistance à la Vancomycine chez *E. faecium* en Europe depuis 2002 est une source de préoccupation (Figures 10 et 11) (13–15).

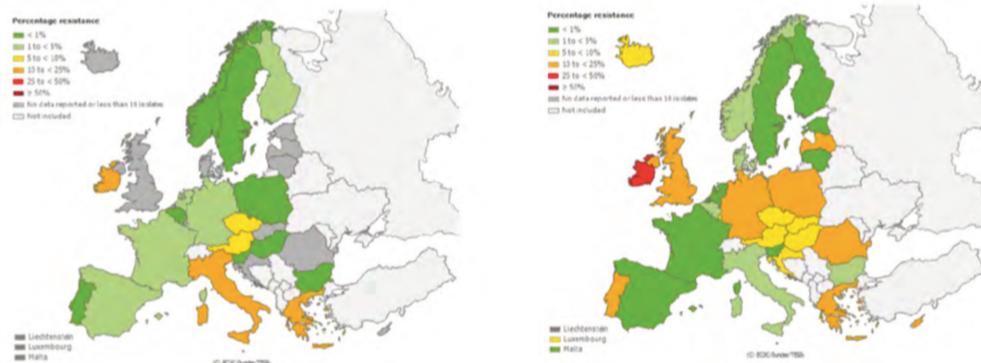


Figure 10 : Proportion de souches invasives d'*E. faecium* résistantes à la Vancomycine en Europe par pays en 2002 (à gauche) et en 2013 (à droite) (rapports annuels EARS-Net 2002 et 2013)

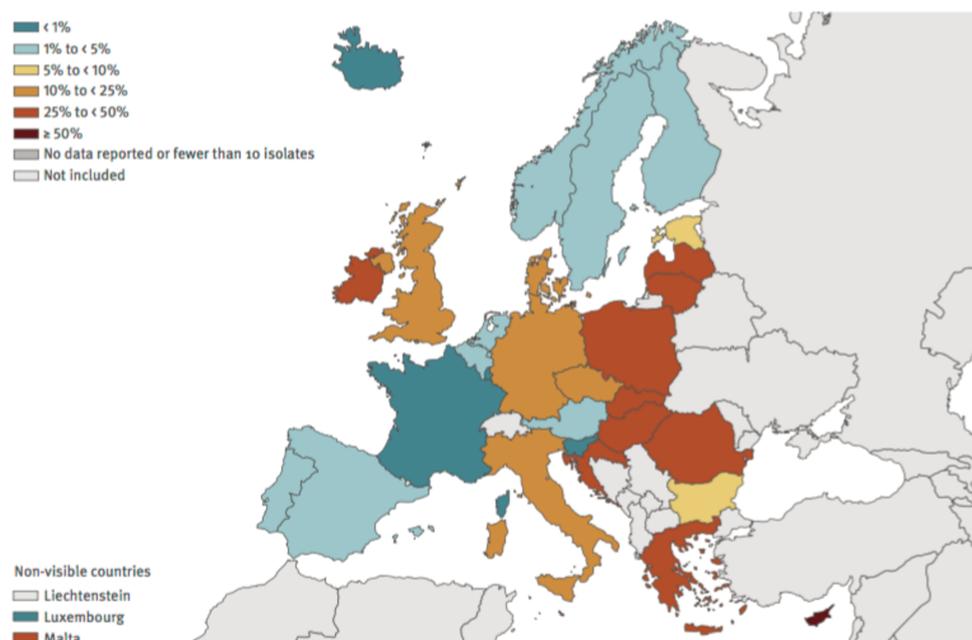


Figure 11 : Proportion de souches invasives d'*E. faecium* résistantes à la Vancomycine en Europe par pays en 2018 (rapport annuel EARS-Net 2018)

Les données EARS-Net pour 2018 montrent que la résistance aux antimicrobiens reste une menace sérieuse en Europe.

1.4.3. Données françaises

Au niveau national, la surveillance des BMR dans les établissements de santé est coordonnée dans le cadre du RAISIN, issu du partenariat entre les 17 CPIas régionaux et l'Institut de Veille Sanitaire (devenu agence nationale de Santé Publique) depuis 2001.

Conduite sous l'égide du RAISIN, une ENP des IN et des traitements anti-infectieux a eu lieu en 2017. Cette enquête donne des indications sur la résistance à certains antibiotiques entre autres pour *S. aureus*, *E. faecalis* et *E. faecium* (2).

Parmi les souches de *S. aureus*, 26,5% sont résistantes à la Méricilline en 2017, contre 38,1% en 2012. Parmi ces souches, 0,7% présentent en plus une sensibilité diminuée aux Glycopeptides, probablement des GISA. Parmi les souches de *S. aureus* isolées de bactériémies, 18,7% sont des SARM. En comparaison aux données de 2012, la prévalence des patients infectés à SARM a diminué de 7,5%, ce qui confirme la diminution des infections à SARM déjà constatée depuis 2001. Cette diminution est cohérente avec les données en incidence obtenues par le réseau BMR RAISIN qui a mesuré une diminution de 34 % de l'incidence des SARM entre 2012 et 2017, passant de 0,35 cas pour 1 000 Jours d'Hospitalisation (JH) à 0,23 cas pour 1 000 JH (Figure 12) (16). La diminution continue de l'incidence des SARM suggère un impact positif des actions de prévention instituées dans les services participants au réseau.

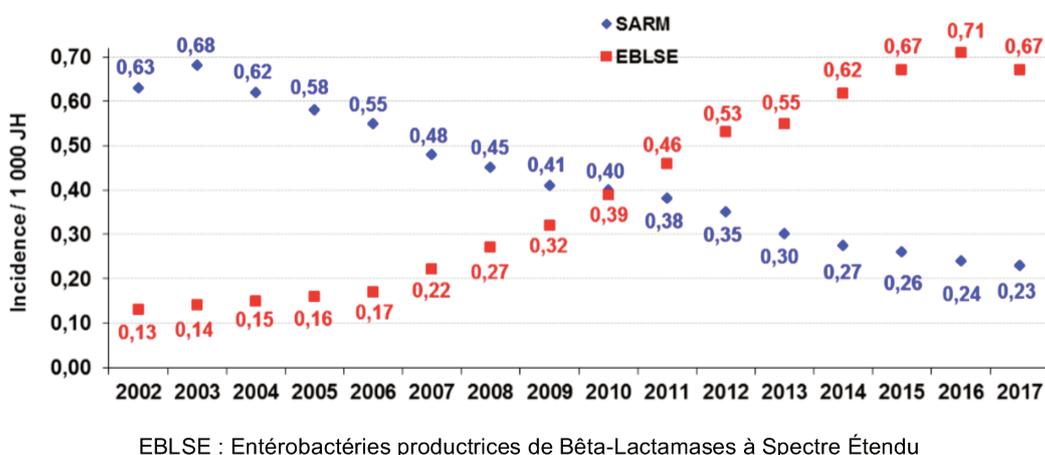


Figure 12 : Données d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 JH entre 2002 et 2017 en France (réseau BMR RAISIN, données 2017)

Si la prévalence des infections à SARM a diminué entre 2012 et 2017, celle des infections à SASM est restée stable, égale à 0,44 % en 2017 et 0,4 % en 2012 et 2001. Ces résultats sont cohérents avec ceux déjà publiés qui montrent que les infections à SARM ne remplacent pas les infections à SASM mais s'y ajoutent.

Parmi les souches d'entérocoques, 0,4% des souches d'*E. faecalis* et 5,1% des souches d'*E. faecium* étaient résistantes aux Glycopeptides en 2017. La résistance de ces souches aux Glycopeptides est restée stable entre 2012 et 2017. Certaines régions sont plus touchées que d'autres, comme l'Ile-de-France et le Nord-Pas-de-Calais (Figure 13).

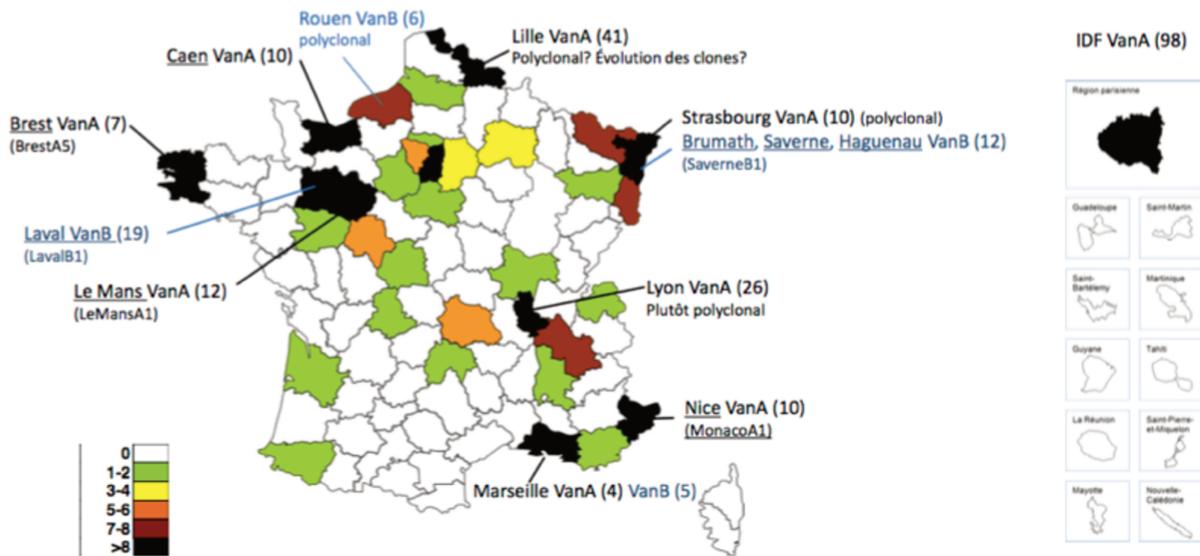


Figure 13 : Répartition des ERV en France en 2016 (CNR Résistance aux antibiotiques, données 2016)

Parmi les souches de pneumocoques, d'après les données du Centre National de Référence (CNR) des pneumocoques, la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la Pénicilline est de 30% en 2017, chiffre en hausse depuis 2014 alors qu'il diminuait depuis 2003 (Figure 14).

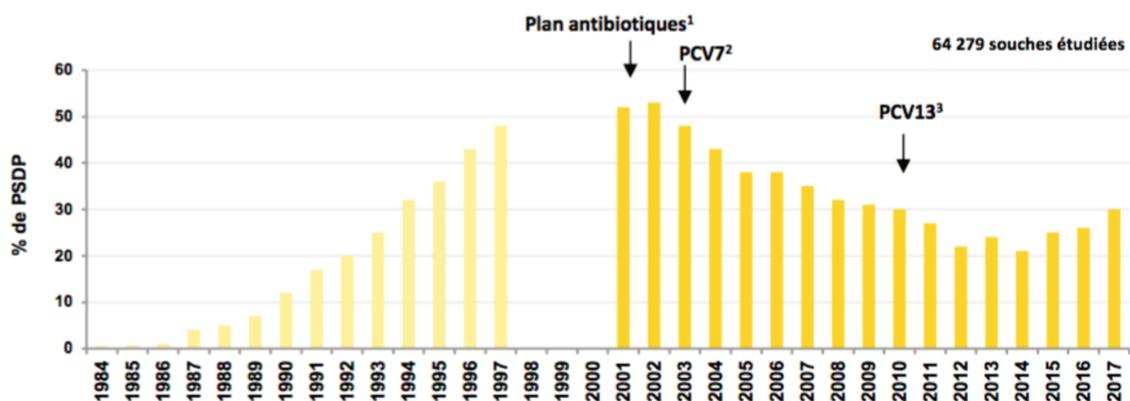


Figure 14 : Évolution du pourcentage de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la Pénicilline entre 1984 et 2017 (CNR Pneumocoques, données 2017)

En 2018, le réseau EARS-Net en France, qui surveille les résistances de souches invasives, rapporte 12,1% de SARM, 0,1% d'*E. faecalis* résistants à la Vancomycine, 0,6% d'*E. faecium* résistants à la Vancomycine, 2,4% de *S. pneumoniae* résistants à la Pénicilline et 23,9% de *S. pneumoniae* résistants aux Macrolides.

Notons qu'il n'existe aucun réseau de surveillance de la résistance à la Méricilline des SCN que ce soit en France, en Europe ou dans le monde, ce qui serait pourtant d'un intérêt certain si l'on se réfère aux données de la littérature qui rapportent des taux de SCN méti-R compris entre 50 et 75% (17,18).

1.5. État de la recherche en antibiothérapie et nouvelles molécules anti-Gram positif

Jusque dans les années 1980, il y a eu développement d'un grand nombre d'antibiotiques. Puis, la recherche en antibiothérapie s'est considérablement ralentie en raison du coût très élevé des études pré-cliniques et du risque majeur de manque de retour sur investissement pour les industries pharmaceutiques. En effet, depuis 1990, de moins en moins de nouveaux antibiotiques sont commercialisés et, actuellement, très peu de molécules sont en cours de développement. Cela créé un déséquilibre entre les résistances bactériennes, qui suivent de peu la mise sur le marché des antibiotiques et qui augmentent du fait de leur surconsommation, et les options thérapeutiques disponibles, faisant craindre des impasses thérapeutiques de plus en plus fréquentes (Figure 15) (19).

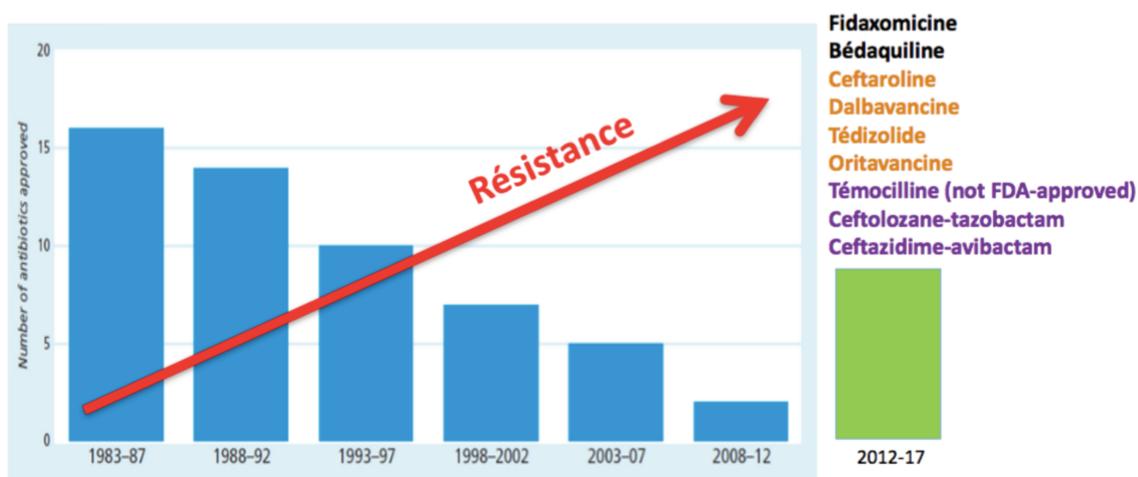


Figure 15 : Nombre de nouveaux antibiotiques mis sur le marché entre 1983 et 2017 et évolution de l'antibiorésistance (IDSA 2011)

Dans les années 2010, il y a eu un petit rebond de la recherche en antibiothérapie avec l'apparition de nouvelles molécules, dont des molécules anti-Gram positif, qu'il va falloir préserver.

Au début des années 2010 ont été développées les Céphalosporines de 5^{ème} génération avec deux représentants : la Ceftaroline (ZINFORO[®]) en 2013 et le Ceftobiprole (MABELIO[®]) en 2014.

La Ceftaroline possède une meilleure activité sur les cocci à Gram positif que les autres Céphalosporines. En effet, à part le spectre classique des céphalosporines de 3^{ème} génération injectables, cette molécule est active sur le pneumocoque résistant aux Pénicillines, les SARM, les VISA, les VRSA et les SCN résistants à la Vancomycine. Cette molécule a l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte et dans les pneumonies communautaires.

Le Ceftobiprole est une molécule active sur les staphylocoques méti-S et méti-R, les streptocoques β -hémolytiques, le pneumocoque et *E. faecalis* mais inactive sur *E. faecium*. Son activité anti-staphylococcique est plus de 16 fois supérieure à celle de la Ceftriaxone. Cette molécule est indiquée dans les pneumonies communautaires et nosocomiales, à l'exception des pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

Apparu en 2015, le Tédizolide (SIVEXTRO[®]) est un antibiotique de la famille des Oxazolidinones, tout comme le Linézolide. Il est actif principalement sur les bactéries aérobies à Gram positif, à savoir les entérocoques, les streptocoques et les staphylocoques. Le Tédizolide a l'AMM chez l'adulte dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous. Son intérêt porte surtout sur les cocci à Gram positif devenus résistants à de nombreux antibiotiques : les SARM, y compris ceux résistants au Linézolide, les GISA, les entérocoques résistants à la Vancomycine et les pneumocoques résistants à la Pénicilline.

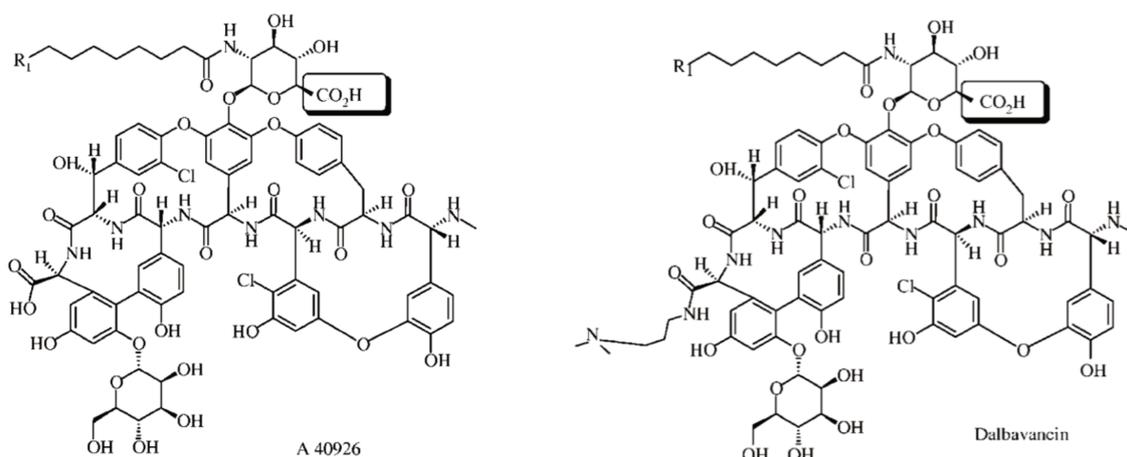
En 2015, est apparue également la Dalbavancine (XYDALBA[®]), le 1^{er} antibiotique de la classe des Lipoglycopeptides. Cette molécule sera détaillée dans la partie suivante.

1.6. Famille des Lipoglycopeptides : la Dalbavancine

La famille des Lipoglycopeptides est une nouvelle famille d'antibiotiques proche des Glycopeptides apparue récemment sur le marché. Cette famille renferme trois molécules : la Dalbavancine, l'Oritavancine et la Télavancine. Ces molécules ont des spectres d'action très proches et sont originales d'un point de vue pharmacocinétique avec leur longue demi-vie. Pour l'instant, seule la Dalbavancine est disponible en milieu hospitalier mais l'Oritavancine va arriver prochainement avec le même AMM que la Dalbavancine. Ici, nous allons nous intéresser plus particulièrement à la Dalbavancine.

1.6.1. Mode d'obtention, structure chimique et relations structure-activité

La Dalbavancine, commercialisée sous le nom de XYDALBA[®] par le laboratoire Correvio, est un composé d'origine hémisynthétique. Elle est dérivée d'un analogue de la Teicoplanine, le glycopeptide A 40926 (Figure 16), produit par fermentation de *Nonomuraea gerenzanensis*, un Actinomycète. Toutes les modifications du glycopeptide A 40926 pour obtenir la Dalbavancine ont été effectuées sur des sites n'affectant pas directement la liaison au motif D-Alanyl-D-Alanine (20).



(Malabarba *et al.*, 2005)

La Dalbavancine est une molécule volumineuse avec un poids moléculaire élevé d'environ 1800 g/mol. Sa structure de base est celle d'un glycopeptide, à savoir un heptapeptide formant des sous-ensembles cyclisés greffés de restes osidiques, à

laquelle a été rajoutée une chaîne latérale lipophile. La Dalbavancine est donc un lipoglycopeptide.

La présence d'une longue chaîne latérale d'acides gras contribue à la longue demi-vie du médicament et améliore la capacité de la molécule à interagir avec son site d'action dans la paroi cellulaire et la présence du groupement diméthylaminopropylamide améliore son activité antibactérienne (Figure 17).

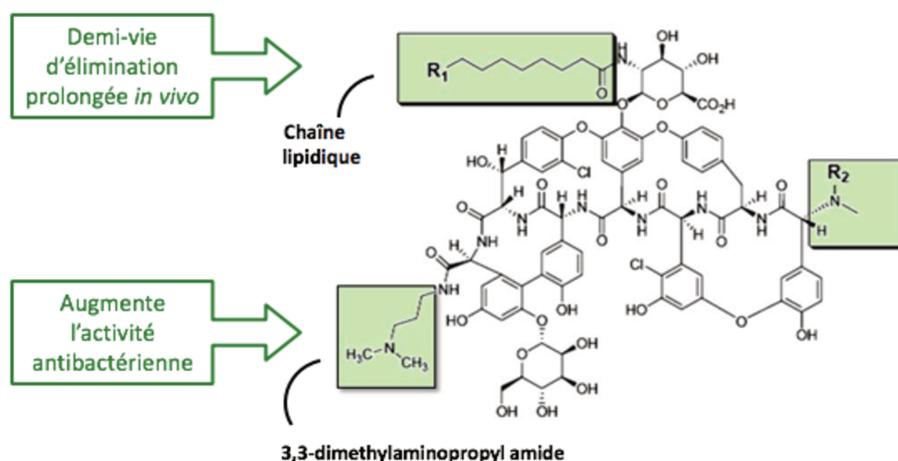


Figure 17 : Relations structure-activité de la Dalbavancine

Dans le XYDALBA[®], la substance médicamenteuse est un mélange d'homologues de la Dalbavancine ayant tous une activité antibactérienne : A₀, A₁, B₀, B₁ et B₂, dont B₀ est le plus abondant. Ces homologues diffèrent entre eux par la nature des substituants R₁ et R₂ (Tableau 2) (21).

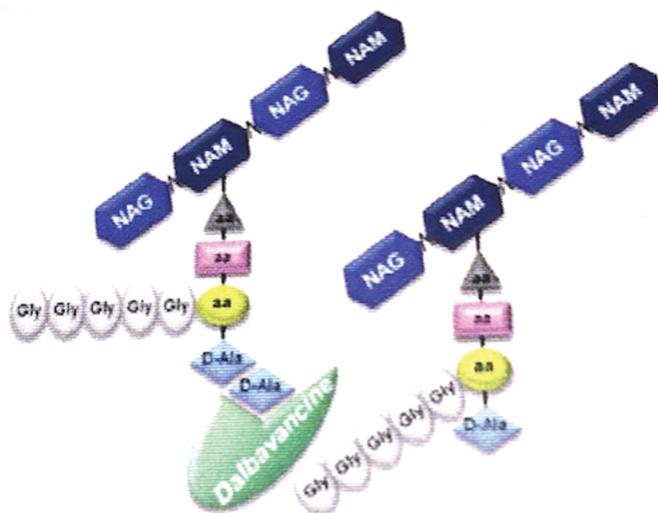
Homologues Dalbavancine	R ₁	R ₂	Distribution des composants (%)
A ₀	CH(CH ₃) ₂	H	1 à 6
A ₁	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	
B ₀	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	80 à 92
B ₁	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	3 à 11
B ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	

Tableau 2 : Homologues de la Dalbavancine : nature des substituants R₁ et R₂ et proportions respectives (Monographie de produit XYDALBA[®])

1.6.2. Mécanisme d'action

La Dalbavancine est un antibiotique bactéricide qui inhibe la synthèse de la paroi bactérienne en se liant au résidu terminal D-Alanyl-D-Alanine du peptide précurseur du peptidoglycane de la paroi cellulaire naissante, empêchant les liaisons covalentes

(transpeptidation et transglycosylation) des sous-unités dissacharides, ce qui provoque la mort cellulaire bactérienne (Figure 18).



NAG : N-Acétyle-Glucosamine, NAM : Acide N-Acétyle-Muramique, aa : acide aminé, D-Ala : D-Alanine, Gly : Glycine

Figure 18 : Liaison de la Dalbavancine au D-Ala-D-Ala du peptide précurseur du peptidoglycane de *S. aureus*

La Dalbavancine a la capacité de se dimériser et de s'ancrer dans la membrane bactérienne, ce qui permet une plus forte affinité pour le peptide cible et une activité bactéricide importante (22,23).

1.6.3. Activité microbiologique

a. Spectre d'activité

La Dalbavancine a un spectre d'activité qui couvre les bactéries à Gram positif. Elle est active sur *S. aureus*, les SCN, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, les streptocoques du groupe *milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*), le pneumocoque et les entérocoques. Elle est aussi efficace sur *Listeria monocytogenes*, les corynébactéries et les microcoques et sur des bactéries anaérobies comme *Clostridium perfringens* et *Peptostreptococcus spp.*

Toutes les bactéries à Gram négatif sont naturellement résistantes à la Dalbavancine car c'est une molécule de taille volumineuse qui ne peut pas pénétrer au travers des porines de leur membrane externe.

b. Concentrations critiques

Les CMI critiques des Lipoglycopeptides déterminées par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) et l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes (Tableau 3) :

Bactérie	Concentrations critiques (mg/L)					
	Dalbavancine		Oritavancine		Télavancine	
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,125	0,125	0,125 (<i>S. aureus</i>)	0,125 (<i>S. aureus</i>)	0,125 (SARM)	0,125 (SARM)
Streptocoques β-hémolytiques des groupes A, B, C ou G	0,125	0,125	0,25	0,25	EPI	EPI
Autres Streptocoques	0,125 (groupe " <i>S. milleri</i> ")	0,125 (groupe " <i>S. milleri</i> ")	0,25 (groupe " <i>S. milleri</i> ")	0,25 (groupe " <i>S. milleri</i> ")	EPI	EPI
<i>Enterococcus spp.</i>	/	/	/	/	IE	IE
PK/PD (non reliées à une espèce)	0,25	0,25	0,125	0,125	EPI	EPI

S : Sensible, R : Résistant, PK/PD : Modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique, EPI : Eléments de Preuve Insuffisants, IE : Insufficient Evidence

Tableau 3 : Concentrations critiques des Lipoglycopeptides (mg/L) d'après le CA-SFM/EUCAST de mai 2019

c. Activité antibactérienne *in vitro*

S. aureus

La Dalbavancine présente une bonne activité sur la plupart des souches de *S. aureus*. D'après la littérature, les CMI 50 sont comprises entre $\leq 0,03$ et 0,25 mg/L et les CMI 90 entre 0,03 et 0,5 mg/L mais elles sont le plus souvent de 0,06 mg/L, que ce soit chez les SASM ou les SARM. De nombreuses études retrouvent une petite proportion de souches de *S. aureus* résistantes à la Dalbavancine selon les breakpoints du CA-SFM/EUCAST, dont des souches VISA et des souches résistantes à la Teicoplanine (Tableau 4).

	Nombre de souches	CMI Dalbavancine (mg/L)			Publication
		Intervalle CMI	CMI 50	CMI 90	
<i>S. aureus</i>	62195	≤ 0,008 - 0,5	0,06	0,06	McCurdy <i>et al.</i> , 2015 (24)
SASM	2203	≤ 0,03 - 0,12	0,06	0,06	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	2292	≤ 0,03 - 0,25	0,06	0,06	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	500	≤ 0,03 - 0,12	0,06	0,06	Jones <i>et al.</i> , 2013 (26)
	514	≤ 0,03 - 0,25	0,06	0,06	Jones <i>et al.</i> , 2013 (27)
	22	0,06 - 0,12	0,06	0,12	Citron <i>et al.</i> , 2014 (28)
	1980	≤ 0,03 - 0,25	0,06	0,06	Karlowsky <i>et al.</i> , 2011 (29)
	43	0,06 - 0,25	0,125	0,125	Goldstein <i>et al.</i> , 2006 (30)
	1815	≤ 0,015 - 0,25	0,06	0,06	Streit <i>et al.</i> , 2004 (31)
	27052	≤ 0,03 - 0,25	0,06	0,06	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
	393	≤ 0,008 - 0,25	0,06	0,06	Gales <i>et al.</i> , 2005 (33)
	9111	≤ 0,002 - 0,25	0,03	0,03	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
534	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	0,06	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (35)	
SARM	658	≤ 0,03 - 0,25	0,06	0,06	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	2319	≤ 0,03 - 0,5	0,06	0,06	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	500	≤ 0,03 - 0,25	0,06	0,06	Jones <i>et al.</i> , 2013 (26)
	522	≤ 0,03 - 0,12	0,06	0,06	Jones <i>et al.</i> , 2013 (27)
	569	0,06 - 0,5	0,25	0,25	Chong <i>et al.</i> , 2012 (36)
	15	≤ 0,03 - 0,12	0,06	0,06	Citron <i>et al.</i> , 2014 (28)
	26975	≤ 0,008 - 0,5	0,06	0,06	McCurdy <i>et al.</i> , 2015 (24)
	5167	≤ 0,03 - 0,25	0,06	0,06	McCurdy <i>et al.</i> , 2015 (24)
	631	≤ 0,03 - 0,12	0,06	0,06	Karlowsky <i>et al.</i> , 2011 (29)
	60	0,06 - 0,5	0,125	0,125	Goldstein <i>et al.</i> , 2006 (30)
	1177	≤ 0,015 - 0,5	0,06	0,06	Streit <i>et al.</i> , 2004 (31)
	19721	≤ 0,03 - 0,5	0,06	0,06	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
	143	0,016 - 0,12	0,06	0,06	Gales <i>et al.</i> , 2005 (33)
	5208	≤ 0,002 - 0,12	0,03	0,03	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
267	≤ 0,03 - 0,12	0,06	0,06	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (35)	
SARM MDR	1484	≤ 0,03 - 0,25	0,06	0,06	McCurdy <i>et al.</i> , 2015 (24)
<i>S. aureus</i> CMI Vancomycine ≤ 1 mg/L	642	≤ 0,03 - 0,12	0,06	0,06	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	2289	≤ 0,03 - 0,12	0,06	0,06	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
<i>S. aureus</i> CMI Vancomycine = 2 mg/L	16	0,06 - 0,25	0,06	0,12	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	30	≤ 0,03 - 0,5	0,06	0,12	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	44	0,015 - 0,25	0,06	0,12	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
<i>S. aureus</i> CMI Vancomycine ≥ 2 mg/L	1141	≤ 0,03 - 0,5	0,06	0,12	Sader <i>et al.</i> , 2018 (37)
VISA	8	0,5 - 2	0,5	/	Citron <i>et al.</i> , 2014 (28)
h-VISA	10	0,125 - 0,5	0,25	0,5	Citron <i>et al.</i> , 2014 (28)
<i>S. aureus</i> CMI Teicoplanine ≥ 4 mg/L	143	≤ 0,03 - 0,5	0,06	0,25	Sader <i>et al.</i> , 2018 (37)
<i>S. aureus</i> non sensible à la Daptomycine	37	≤ 0,03 - 0,5	0,06	0,12	McCurdy <i>et al.</i> , 2015 (24)
	48	≤ 0,03 - 0,5	0,06	0,12	Sader <i>et al.</i> , 2018 (37)
<i>S. aureus</i> résistant au Linézolide	19	≤ 0,03 - 0,12	0,06	0,12	McCurdy <i>et al.</i> , 2015 (24)
	25	≤ 0,03 - 0,12	0,06	0,06	Sader <i>et al.</i> , 2018 (37)
<i>S. aureus</i> non sensible à la Tigécycline	38	≤ 0,03 - 0,12	0,06	0,06	McCurdy <i>et al.</i> , 2015 (24)
<i>S. aureus</i> CMI Télavancine ≥ 0,12 mg/L	52	≤ 0,03 - 0,5	0,06	0,25	Sader <i>et al.</i> , 2018 (37)

Tableau 4 : Activité de la Dalbavancine *in vitro* sur des souches de *S. aureus*

Staphylocoques à coagulase négative

La Dalbavancine présente une bonne activité sur la majorité des souches de SCN. Dans les publications, les CMI 50 vont de ≤ 0,03 à 0,125 mg/L et les CMI 90 de 0,06 à 0,25 mg/L. Les CMI 50 sont assez homogènes entre les études, souvent

≤ 0,03 mg/L. Par contre, les CMI 90 sont généralement plus élevées d'une dilution chez les SCN méti-R que chez les SCN méti-S, avec des CMI 90 de 0,12 mg/L et 0,06 mg/L respectivement. De nombreuses études retrouvent un petit pourcentage de souches de SCN résistantes à la Dalbavancine selon les breakpoints du CA-SFM/EUCAST, dont des souches résistantes à la Teicoplanine ayant des CMI ≥ 12 mg/L (Tableau 5).

	Nombre de souches	CMI Dalbavancine (mg/L)			Publication
		Intervalle CMI	CMI 50	CMI 90	
SCN	20	0,016 - 2	0,125	0,25	Goldstein <i>et al.</i> , 2006 (30)
	1992	≤ 0,002 - > 2	0,03	0,06	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
	160	≤ 0,03 - 0,25	≤ 0,03	0,06	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (35)
SCN méti-S	38	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	0,06	Jones <i>et al.</i> , 2013 (26)
	41	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	0,06	Jones <i>et al.</i> , 2013 (27)
	157	≤ 0,015 - 0,25	0,03	0,06	Streit <i>et al.</i> , 2004 (31)
	2836	≤ 0,03 - 1	≤ 0,03	0,06	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
	58	≤ 0,008 - 0,12	0,03	0,06	Gales <i>et al.</i> , 2005 (33)
SCN méti-R	84	≤ 0,03 - 0,25	0,06	0,12	Jones <i>et al.</i> , 2013 (26)
	74	≤ 0,03 - 0,25	≤ 0,03	0,12	Jones <i>et al.</i> , 2013 (27)
	617	≤ 0,015 - 0,5	0,03	0,06	Streit <i>et al.</i> , 2004 (31)
	9472	≤ 0,03 - 2	≤ 0,03	0,12	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
	193	≤ 0,008 - 1	0,03	0,12	Gales <i>et al.</i> , 2005 (33)
<i>S. lugdunensis</i>	3	0,06 - 0,12	/	/	Citron <i>et al.</i> , 2014 (28)
SESM	202	≤ 0,03 - 1	≤ 0,03	0,06	Karlowky <i>et al.</i> , 2011 (29)
SERM	1	0,06	/	/	Citron <i>et al.</i> , 2014 (28)
	34	≤ 0,03 - 0,06	≤ 0,03	0,06	Karlowky <i>et al.</i> , 2011 (29)
SCN résistant à la Teicoplanine (CMI = 8 mg/L)	25	0,047 - 0,12	0,094	0,12	Cercenado <i>et al.</i> , 2017 (38)
SCN résistant à la Teicoplanine (CMI = 12 mg/L)	9	0,094 - 0,38	0,12	0,25	Cercenado <i>et al.</i> , 2017 (38)
SCN résistant à la Teicoplanine (CMI = 16 mg/L)	13	0,064 - 0,25	0,12	0,25	Cercenado <i>et al.</i> , 2017 (38)
SCN résistant à la Teicoplanine (CMI = 24 mg/L)	1	0,19	/	/	Cercenado <i>et al.</i> , 2017 (38)
SCN résistant à la Teicoplanine (CMI = 48 mg/L)	2	0,38 - 0,75	/	/	Cercenado <i>et al.</i> , 2017 (38)

SESM : *S. epidermidis* sensible à la Méricilline, SERM : *S. epidermidis* résistant à la Méricilline

Tableau 5 : Activité de la Dalbavancine *in vitro* sur des souches de SCN

Streptocoques

La Dalbavancine a une très bonne activité sur l'ensemble des streptocoques, à savoir les streptocoques du groupe *viridans*, les streptocoques β-hémolytiques et le pneumocoque, avec des CMI 50 comprises entre ≤ 0,008 et 0,06 mg/L et des CMI 90 entre 0,015 et 0,125 mg/L. La quasi-totalité des souches étudiées dans les publications sont sensibles à la Dalbavancine selon les breakpoints du CA-SFM/EUCAST (Tableau 6).

	Nombre de souches	CMI Dalbavancine (mg/L)			Publication
		Intervalle CMI	CMI 50	CMI 90	
Streptocoques du groupe <i>viridans</i>	69	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	37	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	71	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	0,06	Jones <i>et al.</i> , 2013 (26)
	40	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	0,06	Jones <i>et al.</i> , 2013 (27)
	675	≤ 0,03 - 0,25	≤ 0,03	0,06	Jones <i>et al.</i> , 2013 (39)
	2148	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
	13	≤ 0,008 - 0,03	0,016	0,016	Gales <i>et al.</i> , 2005 (33)
	1063	≤ 0,002 - 0,25	0,008	0,03	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
	45	≤ 0,03 - 0,06	≤ 0,03	≤ 0,03	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (35)
Streptocoques du groupe <i>viridans</i> sensibles à la Pénicilline	104	≤ 0,015 - 0,06	≤ 0,015	0,03	Streit <i>et al.</i> , 2004 (31)
Streptocoques du groupe <i>viridans</i> non sensibles à la Pénicilline	30	≤ 0,015 - 0,03	≤ 0,015	0,03	Streit <i>et al.</i> , 2004 (31)
Streptocoques β-hémolytiques	466	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	483	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	336	≤ 0,03 - 0,25	≤ 0,03	≤ 0,03	Jones <i>et al.</i> , 2013 (26)
	22	0,016 - 0,125	0,06	0,125	Goldstein <i>et al.</i> , 2006 (30)
	234	≤ 0,015 - 0,25	≤ 0,015	0,06	Streit <i>et al.</i> , 2004 (31)
	5316	≤ 0,03 - 0,25	≤ 0,03	≤ 0,03	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
	53	≤ 0,008 - 0,06	≤ 0,008	0,06	Gales <i>et al.</i> , 2005 (33)
<i>S. pyogenes</i>	223	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	289	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	151	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Jones <i>et al.</i> , 2013 (26)
	155	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Jones <i>et al.</i> , 2013 (27)
	200	≤ 0,03 - 0,06	≤ 0,03	≤ 0,03	Karlowsky <i>et al.</i> , 2011 (29)
	2182	≤ 0,03 - 0,25	≤ 0,03	≤ 0,03	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
	1553	≤ 0,002 - 0,12	0,008	0,015	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
	48	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	0,06	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (35)
<i>S. agalactiae</i>	135	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	0,06	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	148	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	0,06	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	134	≤ 0,03 - 0,25	≤ 0,03	0,06	Jones <i>et al.</i> , 2013 (26)
	153	≤ 0,03 - 0,25	≤ 0,03	0,12	Jones <i>et al.</i> , 2013 (27)
	24	0,03 - 0,25	0,06	0,125	Goldstein <i>et al.</i> , 2006 (30)
	2265	≤ 0,03 - 0,25	≤ 0,03	≤ 0,03	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
	1232	≤ 0,002 - 0,12	0,015	0,03	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
	80	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	0,06	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (35)
<i>S. dysgalactiae</i>	47	≤ 0,03 - 0,06	≤ 0,03	≤ 0,03	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	11	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Mendes <i>et al.</i> , 2016 (25)
	484	≤ 0,002 - 0,12	0,015	0,03	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
	36	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (35)
Streptocoques du groupe C	207	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Jones <i>et al.</i> , 2013 (39)
	174	≤ 0,03 - 0,06	≤ 0,03	≤ 0,03	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
Streptocoques du groupe F	56	≤ 0,03 - 0,06	≤ 0,03	≤ 0,03	Jones <i>et al.</i> , 2013 (39)
	35	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
Streptocoques du groupe G	335	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Jones <i>et al.</i> , 2013 (39)
	502	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
<i>S. pneumoniae</i>	3487	≤ 0,002 - 0,06	0,015	0,015	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
<i>S. pneumoniae</i> sensible à la Pénicilline	739	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Karlowsky <i>et al.</i> , 2011 (29)
	996	≤ 0,015 - 0,06	≤ 0,015	0,03	Streit <i>et al.</i> , 2004 (31)
	152	≤ 0,008 - 0,06	0,016	0,016	Gales <i>et al.</i> , 2005 (33)
<i>S. pneumoniae</i> intermédiaire à la Pénicilline	120	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03	≤ 0,03	Karlowsky <i>et al.</i> , 2011 (29)
	27	≤ 0,008 - 0,06	0,016	0,016	Gales <i>et al.</i> , 2005 (33)
<i>S. pneumoniae</i> résistant à la Pénicilline	34	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03	Karlowsky <i>et al.</i> , 2011 (29)
	29	≤ 0,008 - 0,016	0,016	0,016	Gales <i>et al.</i> , 2005 (33)
<i>S. pneumoniae</i> non sensible à la Pénicilline	400	≤ 0,015 - 0,25	≤ 0,015	0,03	Streit <i>et al.</i> , 2004 (31)

Tableau 6 : Activité de la Dalbavancine *in vitro* sur des souches de streptocoques

Entérocoques

La Dalbavancine présente une activité variable sur les entérocoques. Les CMI 50 vont de $\leq 0,03$ à 16 mg/L et les CMI 90 de $\leq 0,03$ à 32 mg/L. De façon globale et indépendamment de l'espèce, il ressort de la littérature que les entérocoques sensibles à la Vancomycine sont sensibles à la Dalbavancine, ceux porteurs du gène *VanB* peuvent y être encore sensibles et ceux porteurs du gène *VanA* y sont le plus souvent résistants selon les breakpoints du CA-SFM/EUCAST (Tableau 7).

	Nombre de souches	CMI Dalbavancine (mg/L)			Publication
		Intervalle CMI	CMI 50	CMI 90	
Entérocoque sensible à la Vancomycine	33	0,06 - 0,25	0,06	0,12	Jones <i>et al.</i> , 2013 (26)
	30	$\leq 0,03$ - 0,12	$\leq 0,03$	0,06	Jones <i>et al.</i> , 2013 (27)
	148	$\leq 0,008$ - 0,25	0,03	0,06	Gales <i>et al.</i> , 2005 (33)
Entérocoque résistant à la Vancomycine	9	0,06 - > 16	16	/	Gales <i>et al.</i> , 2005 (33)
Entérocoque résistant à la Vancomycine (<i>VanA</i>)	25	4 - > 4	> 4	> 4	Jones <i>et al.</i> , 2013 (26)
	24	0,25 - > 4	> 4	> 4	Jones <i>et al.</i> , 2013 (27)
Entérocoque résistant à la Vancomycine (<i>VanB</i>)	2	$\leq 0,03$ - 0,12	$\leq 0,03$	0,12	Jones <i>et al.</i> , 2013 (26)
	2	$\leq 0,03$	$\leq 0,03$	$\leq 0,03$	Jones <i>et al.</i> , 2013 (27)
<i>E. faecalis</i>	82	$\leq 0,03$ - > 2	0,06	0,12	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (35)
<i>E. faecalis</i> sensible à la Vancomycine	19	$\leq 0,03$ - 0,06	$\leq 0,03$	0,06	Jones <i>et al.</i> , 2013 (27)
	586	$\leq 0,015$ - 4	0,03	0,06	Streit <i>et al.</i> , 2004 (31)
	10025	$\leq 0,03$ - 0,5	$\leq 0,03$	0,06	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
	2022	0,015 - 0,25	0,03	0,06	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
<i>E. faecalis</i> non sensible à la Vancomycine	349	$\leq 0,03$ - > 4	> 4	> 4	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
<i>E. faecalis</i> résistant à la Vancomycine	6	> 4	> 4	> 4	Jones <i>et al.</i> , 2013 (27)
	20	$\leq 0,015$ - > 32	4	32	Streit <i>et al.</i> , 2004 (31)
<i>E. faecalis</i> résistant à la Vancomycine (<i>VanA</i>)	230	$\leq 0,03$ - > 4	> 4	> 4	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
	43	2 - > 2	> 2	> 2	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
<i>E. faecalis</i> résistant à la Vancomycine (<i>VanB</i>)	84	$\leq 0,03$ - > 4	0,12	4	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
	6	0,03 - > 2	0,06	> 2	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
<i>E. faecium</i> sensible à la Vancomycine	11	$\leq 0,03$ - 0,12	0,06	0,12	Jones <i>et al.</i> , 2013 (27)
	77	$\leq 0,015$ - 4	0,06	0,12	Streit <i>et al.</i> , 2004 (31)
	2578	$\leq 0,03$ - 2	0,06	0,12	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
	531	0,015 - 0,25	0,06	0,12	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
<i>E. faecium</i> non sensible à la Vancomycine	2176	$\leq 0,03$ - > 4	> 4	> 4	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
<i>E. faecium</i> résistant à la Vancomycine	20	$\leq 0,03$ - > 4	> 4	> 4	Jones <i>et al.</i> , 2013 (27)
	51	0,03 - > 32	8	32	Streit <i>et al.</i> , 2004 (31)
<i>E. faecium</i> résistant à la Vancomycine (<i>VanA</i>)	1744	$\leq 0,03$ - > 4	> 4	> 4	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
	386	0,06 - > 2	> 2	> 2	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
<i>E. faecium</i> résistant à la Vancomycine (<i>VanB</i>)	134	$\leq 0,03$ - > 4	0,06	1	Biedenbach <i>et al.</i> , 2009 (32)
	19	0,015 - > 2	0,06	> 2	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
<i>E. gallinarum/casseliflavus</i> (<i>VanC</i>)	41	0,015 - 0,25	0,12	0,12	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)
Autres <i>Enterococcus spp.</i>	30	0,015 - 0,12	0,03	0,06	Pfaller <i>et al.</i> , 2018 (34)

Tableau 7 : Activité de la Dalbavancine *in vitro* sur des souches d'entérocoques

Corynebacterium, Listeria et Micrococcus

La Dalbavancine présente une activité variable sur les bactéries du genre *Corynebacterium* avec des CMI 50 comprises entre 0,03 et 0,5 mg/L et des CMI 90 entre 0,12 et 1 mg/L. Par contre, elle présente une très bonne activité sur les bactéries des genres *Listeria* et *Micrococcus*, aucune souche résistante à la Dalbavancine selon les breakpoints du CA-SFM/EUCAST n'ayant été retrouvée dans les études (Tableau 8).

	Nombre de souches	CMI Dalbavancine (mg/L)			Publication
		Intervalle CMI	CMI 50	CMI 90	
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	14	0,25 - 0,5	0,25	0,5	Goldstein <i>et al.</i> , 2003 (40)
	20	0,06 - 1	0,125	0,25	Goldstein <i>et al.</i> , 2006 (30)
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	12	0,5	0,5	0,5	Goldstein <i>et al.</i> , 2003 (40)
<i>Corynebacterium spp.</i>	19	≤ 0,03 - 0,25	0,06	0,12	Jones <i>et al.</i> , 2013 (39)
	26	≤ 0,015 - 1	0,25	0,5	Goldstein <i>et al.</i> , 2003 (40)
	20	0,03 - 1	0,25	1	Goldstein <i>et al.</i> , 2006 (30)
	3	0,03 - 0,12	0,03	0,12	Gales <i>et al.</i> , 2005 (33)
<i>Listeria monocytogenes</i>	39	≤ 0,03 - 0,12	0,06	0,12	Jones <i>et al.</i> , 2013 (39)
<i>Listeria spp.</i>	6	0,03 - 0,12	0,06	0,12	Gales <i>et al.</i> , 2005 (33)
<i>Micrococcus spp.</i>	26	≤ 0,03 - 0,06	≤ 0,03	≤ 0,03	Jones <i>et al.</i> , 2013 (39)
	2	0,016	0,016	0,016	Gales <i>et al.</i> , 2005 (33)

Tableau 8 : Activité de la Dalbavancine *in vitro* sur des souches de *Corynebacterium*, *Listeria* et *Micrococcus*

Bactéries anaérobies

La Dalbavancine présente une activité variable sur les bactéries anaérobies, avec des CMI allant de ≤ 0,015 à > 32 mg/L, tous genres et espèces confondus (Tableau 9).

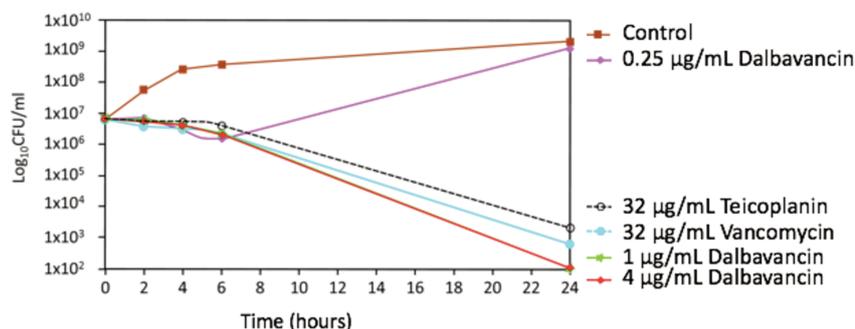
	Nombre de souches	CMI Dalbavancine (mg/L)			Publication
		Intervalle CMI	CMI 50	CMI 90	
<i>Actinomyces israelii</i>	11	0,06 - 0,5	0,25	0,25	Goldstein <i>et al.</i> , 2003 (40)
<i>Actinomyces spp.</i>	38	0,03 - 0,5	0,25	0,5	Goldstein <i>et al.</i> , 2003 (40)
<i>Clostridium clostridioforme</i>	14	2 - 8	4	8	Goldstein <i>et al.</i> , 2003 (40)
<i>Clostridium difficile</i>	26	0,125 - 0,5	0,25	0,25	Goldstein <i>et al.</i> , 2003 (40)
<i>Clostridium perfringens</i>	10	0,03 - 0,125	0,06	0,125	Goldstein <i>et al.</i> , 2003 (40)
<i>Clostridium ramosum</i>	15	0,25 - 1	1	1	Goldstein <i>et al.</i> , 2003 (40)
<i>Clostridium spp.</i>	16	≤ 0,015 - 1	0,125	0,5	Goldstein <i>et al.</i> , 2003 (40)
	20	≤ 0,015 - 8	0,03	2	Goldstein <i>et al.</i> , 2006 (30)
<i>Eubacterium spp.</i>	25	0,06 - 2	0,25	1	Goldstein <i>et al.</i> , 2003 (40)
<i>Lactobacillus spp.</i>	23	0,06 - > 32	0,5	> 32	Goldstein <i>et al.</i> , 2003 (40)
<i>Propionibacterium spp.</i>	15	0,03 - 0,5	0,25	0,5	Goldstein <i>et al.</i> , 2003 (40)
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	30	≤ 0,015 - 0,5	0,125	0,25	Goldstein <i>et al.</i> , 2003 (40)
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	20	0,03 - 0,25	0,06	0,125	Goldstein <i>et al.</i> , 2006 (30)
<i>Fingoldia magna</i>	29	≤ 0,015 - 0,125	0,06	0,125	Goldstein <i>et al.</i> , 2006 (30)
<i>Anaerococcus prevotii</i>	20	≤ 0,015 - 0,25	0,03	0,125	Goldstein <i>et al.</i> , 2006 (30)
Autres cocci Gram + anaérobies	31	≤ 0,015 - 0,25	0,03	0,125	Goldstein <i>et al.</i> , 2006 (30)

Tableau 9 : Activité de la Dalbavancine *in vitro* sur des bactéries anaérobies

d. Bactéricidie

La Dalbavancine, à une concentration ≥ 1 mg/L, présente une puissante activité bactéricide temps-dépendante *in vitro* sur les cocci à Gram positif, plus puissante que la Vancomycine et la Teicoplanine (Figure 19) (41).

S. aureus VISA
(Isolate Mu50 Japan)



S. pyogenes
(Isolate FB1110016)

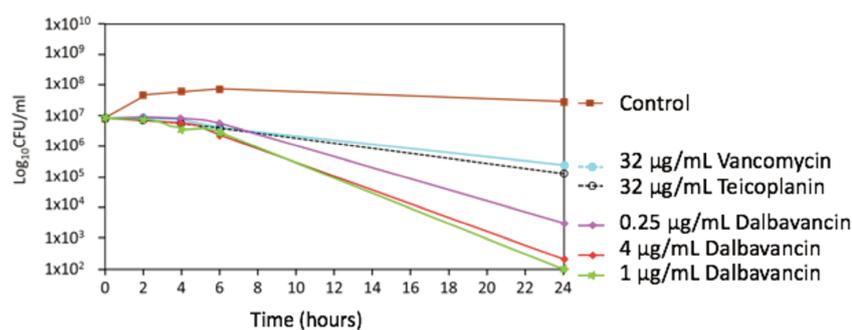


Figure 19 : Courbes de bactéricidie de la Dalbavancine sur des souches de VISA et de *S. pyogenes* (Goldstein *et al.*, 2007)

e. Activité anti-toxinique

La Dalbavancine présente une activité anti-toxinique. En 2017, Hobdey *et al.* ont étudié les effets de différentes concentrations sub-inhibitrices de Dalbavancine sur la production *in vitro* de trois toxines (PVL, TSST-1 et hémolysine α) par des souches de SARM et SARM et ont observé que la Dalbavancine, à une concentration égale à un quart de la CMI, diminuait significativement la production de ces toxines (42).

f. Activité sur le biofilm

La Dalbavancine possède aussi une activité *in vitro* intéressante sur le biofilm à staphylocoque.

En 2013, Baldoni *et al.* ont étudié l'activité de la Dalbavancine seule et en association à la Rifampicine contre le SARM dans un modèle d'infection à corps

étranger chez le cobaye. La Dalbavancine seule n'a pas réussi à éradiquer le biofilm du SARM des cages mais la Dalbavancine à 80 mg/kg en association à la Rifampicine a éradiqué environ un tiers des infections à SARM associées à la cage et a empêché l'émergence d'une résistance à la Rifampicine (43).

En 2016, Fernandez *et al* ont testé l'activité de la Dalbavancine sur le biofilm produit par 171 isolats de staphylocoques (SASM, SARM, SESM et SERM) associés à des infections sur prothèse ostéo-articulaire (44). En 2017, Knafl *et al.* ont étudié l'activité de la Dalbavancine sur 10 souches de SARM et 10 souches de SERM associées à des bactériémies (45). Ces deux équipes ont montré que la Dalbavancine agissait à des concentrations plus élevées sur les bactéries au sein du biofilm que sur les bactéries à l'état planctonique mais que ces concentrations étaient facilement atteignables *in vivo*.

1.6.4. Modalités d'administration – Posologie

Le XYDALBA® se présentant sous la forme d'une poudre blanche à jaune pâle pour solution à diluer pour perfusion, il doit être reconstitué puis dilué avant administration. Chaque flacon en verre à usage unique contient du chlorhydrate de Dalbavancine équivalent à 500 mg de Dalbavancine. Après ajout de 25 mL d'eau pour préparations injectables stérile, la solution concentrée reconstituée contient 20 mg/mL de Dalbavancine. Puis, après dilution dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5%) pour perfusion, la solution diluée pour perfusion a une concentration finale de 1 à 5 mg/mL de Dalbavancine. Il ne faut pas la mélanger à d'autres médicaments ou solutions intraveineuses.

Le XYDALBA® est un médicament réservé à l'usage hospitalier qui s'administre par perfusion intraveineuse (IV) pendant 30 minutes afin de minimiser le risque de réactions liées à la perfusion. La dose de Dalbavancine recommandée chez l'adulte dans le traitement des Infections Bactériennes Aiguës de la Peau et des Tissus Mous (IBAPTM), seule indication de l'AMM, est de 1500 mg, administrés soit en une dose unique de 1500 mg, soit en une dose de 1000 mg suivie d'une dose de 500 mg une semaine plus tard (Figure 20). Ce mode d'administration facilite l'observance.

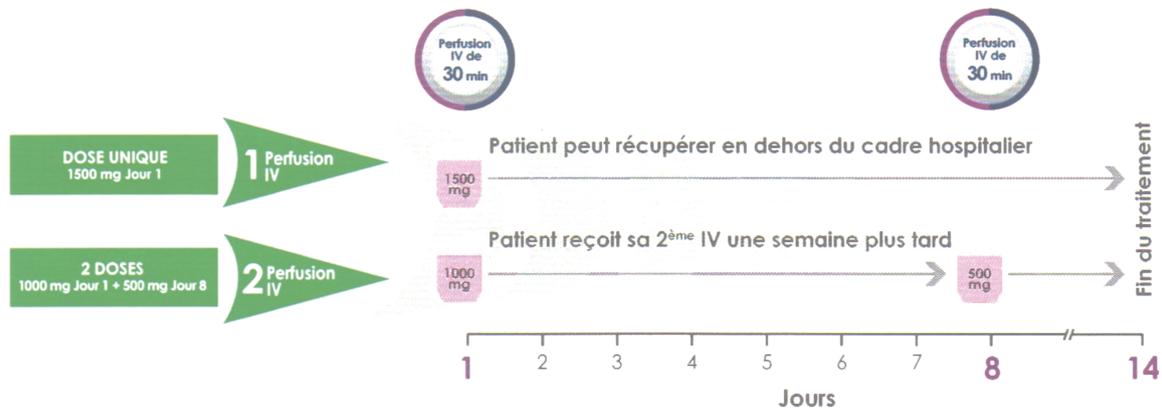


Figure 20 : Schémas d'administration de la Dalbavancine dans les IBAPTM

En 2006, Dunne *et al.* ont montré la non-infériorité de la Dalbavancine administrée en dose unique par rapport au schéma à deux doses dans le traitement des IBAPTM (46).

Dans les indications hors AMM, aucun schéma d'administration n'est défini.

XYDALBA® est disponible en France au prix de 1550 € l'injection de 1000 mg (ou 2330 € pour 1500 mg).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées et chez les personnes en surcharge pondérale.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale légère à modérée et les patients sous hémodialyse régulière (3 fois par semaine). La Dalbavancine peut être administrée sans tenir compte du moment où se déroule l'hémodialyse. En revanche, il est recommandé de diminuer la dose à 1000 mg chez les patients en insuffisance rénale chronique, dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min et qui ne sont pas sous hémodialyse régulière planifiée. Donc, chez ces patients, la dose administrée l'est soit en une perfusion unique de 1000 mg, soit en une perfusion de 750 mg suivie d'une perfusion de 375 mg une semaine plus tard (47).

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en cas d'insuffisance hépatique (47).

1.6.5. Pharmacocinétique

Ce sont les caractéristiques pharmacocinétiques de la Dalbavancine qui en font son originalité.

Après administration de doses uniques comprises entre 140 et 1120 mg, les concentrations plasmatiques de Dalbavancine et les aires sous la courbe (AUC) sont proportionnelles à la dose, ce qui indique que cette molécule a une pharmacocinétique linéaire (48).

Après perfusion IV de 1500 mg de Dalbavancine, la concentration maximale (C_{max}) est de 411 mg/L et l'AUC de 0 à 14 jours est de 20 300 mg.h/L. Pour le schéma à deux doses (1000 mg à J1 et 500 mg à J8), la C_{max} est de 281 mg/L à J1 et de 141 mg/L à J8 et l'AUC est de 18 100 mg.h/L, similaire à l'AUC du schéma à une dose (Tableau 10).

Paramètre	Schéma à deux doses ²	Schéma à dose unique ³
C _{max} (mg/L)	Jour 1: 281 (52) Jour 8: 141 (26)	Jour 1: 411 (86)
AUC _{0-Day14} (mg.h/L)	18 100 (4 600)	20 300 (5 300)
CL (L/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

² 1 000 mg au Jour 1 + 500 mg au Jour 8; sujets de l'étude DUR001-303 avec échantillon PK évaluable.

³ 1 500 mg; sujets de l'étude DUR001-303 avec échantillon PK évaluable.

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (écart-type) de la Dalbavancine pour les schémas thérapeutiques à une dose et à deux doses (XYDALBA® : Résumé des caractéristiques du produit)

Les concentrations plasmatiques de Dalbavancine restent largement supérieures à la CMI critique pour les deux schémas thérapeutiques pendant au moins 14 jours (Figure 21).

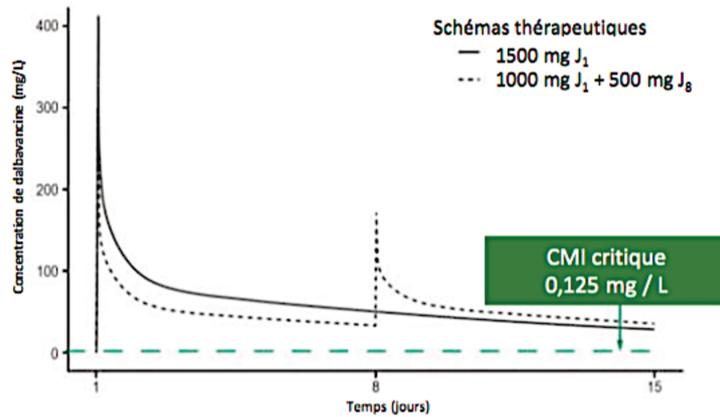


Figure 21 : Concentrations plasmatiques de Dalbavancine (mg/L) en fonction du temps (jours) avec les schémas à une dose et à deux doses

La Dalbavancine se lie de façon réversible aux protéines plasmatiques humaines, principalement à l'albumine, à hauteur de 93%. Son volume de distribution est faible ($13,8 \pm 2,3$ L), similaire au volume de liquide extracellulaire.

Les concentrations plasmatiques de Dalbavancine libre sont supérieures à la CMI et à la concentration minimale bactéricide pour *S. aureus* pendant plus de 21 jours (Figure 22).

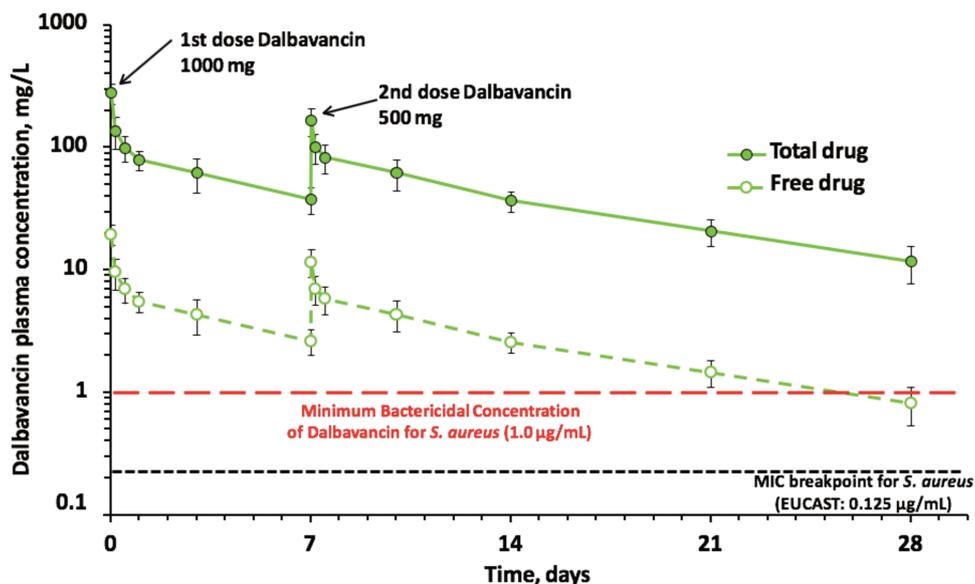


Figure 22 : Concentrations plasmatiques de Dalbavancine totale et libre (mg/L) en fonction du temps (jours) avec le schéma à deux doses

La Dalbavancine a une bonne pénétration au niveau de la peau et des tissus mous, les concentrations retrouvées dans le liquide de vésicules cutanées correspondant à 60% en moyenne (49) voire à 83-111% (48) des concentrations plasmatiques.

Elle a aussi une bonne pénétration dans l'os et le tissu articulaire, avec une AUC dans l'os correspondant à 13% en moyenne de l'AUC plasmatique (50).

Elle a également une bonne pénétration dans le tissu pulmonaire, avec une AUC dans le liquide de revêtement épithélial correspondant à 36% en moyenne de l'AUC plasmatique (51).

Par contre, la Dalbavancine ne pénètre pas dans le système nerveux central car elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

Concernant la biotransformation de la Dalbavancine, les métabolites n'ont pas été observés en quantités significatives dans le plasma humain. Les métabolites hydroxy-Dalbavancine et mannosyl aglycone ont été détectés dans les urines (< 25% de la dose administrée). Ces deux métabolites montrent une activité antibactérienne considérablement moindre par rapport à celle de la Dalbavancine. Cependant, en raison de la contribution relativement faible du métabolisme à l'élimination totale de la Dalbavancine, aucune interaction médicamenteuse intervenant par inhibition ou induction du métabolisme de la Dalbavancine n'est attendue.

La demi-vie moyenne d'élimination terminale de la Dalbavancine est très longue, de 372 heures, soit 15,5 jours, ce qui permet une seule administration par semaine.

L'élimination de la Dalbavancine est principalement rénale (27-45%). En effet, après administration d'une dose unique de 1000 mg à des sujets sains, de 19 à 33% de la dose de Dalbavancine administrée, ont, en moyenne, été excrétés dans les urines sous forme inchangée et de 8 à 12% l'ont été sous forme d'hydroxy-Dalbavancine. Environ 20% de la dose administrée ont été excrétés dans les selles, sans influence délétère sur la flore intestinale (52).

1.6.6. Pharmacodynamie

Le paramètre PK/PD d'intérêt est le ratio AUC_{0-24h} de la fraction libre / CMI (fAUC/CMI) car c'est le meilleur marqueur prédictif de l'efficacité de la Dalbavancine qui est un antibiotique temps-dépendant.

Ce ratio fAUC/CMI doit être supérieur à 300 pour les staphylocoques et supérieur à 25 pour les streptocoques (Figure 23) (53). Il n'y a aucun intérêt à réaliser un dosage de la Dalbavancine et une CMI pour les streptocoques car les CMI Dalbavancine vis-

à-vis des streptocoques sont très basses. Il n'y a pas de données disponibles pour les entérocoques donc il faut se baser sur le ratio cible des staphylocoques.

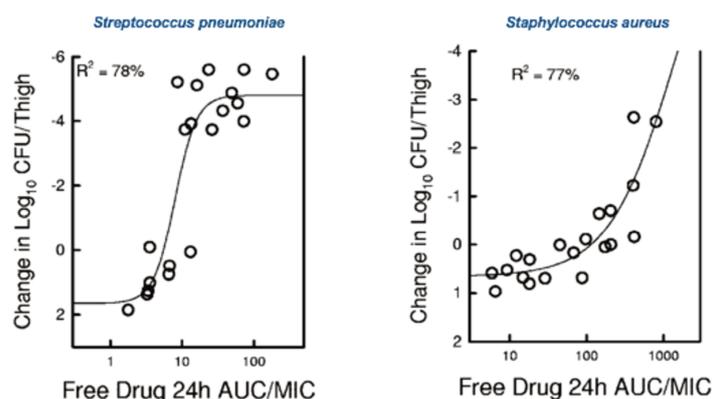


Figure 23 : Relation entre le ratio fAUC/CMI et l'efficacité de la Dalbavancine vis-à-vis de *S. pneumoniae* (à gauche) et *S. aureus* (à droite) (Andes *et al.*, 2007)

Il est intéressant d'avoir la concentration résiduelle de Dalbavancine car elle permet d'obtenir la valeur de la fAUC par extrapolation. Il faut donc avoir une concentration résiduelle ≥ 20 mg/L pour obtenir un ratio fAUC/CMI > 300 .

L'efficacité de la Dalbavancine étant en partie concentration-dépendante, il est intéressant d'avoir les pics les plus élevés possibles. Il est donc préférable d'administrer une dose de 1500 mg à chaque injection et de jouer sur l'espacement des injections.

En pratique, dans le cas des infections ne nécessitant qu'une injection de 1500 mg de Dalbavancine, dans les IBAPTM par exemple, il n'y a aucun intérêt démontré à l'heure actuelle à réaliser un dosage et une CMI.

Dans le cas des infections nécessitant 2 injections à 14 jours d'intervalle, donc dans des indications hors AMM, un dosage en résiduel de la Dalbavancine à J14 peut être intéressant si la CMI est au seuil critique et, si la concentration résiduelle est < 20 mg/L, la question d'une nouvelle injection à J28 se pose.

Dans le cas d'infections nécessitant 3 injections ou plus, donc toujours dans des indications hors AMM, il est indispensable de réaliser une CMI et un dosage à J14 afin d'ajuster la fréquence des injections ultérieures.

Au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille, le dosage de la Dalbavancine est effectué par chromatographie liquide ultra performance couplée à une barrette de diodes.

1.6.7. Utilisations thérapeutiques

a. Dans l'AMM

La Dalbavancine a obtenu une AMM en février 2015 dans le traitement des IBAPTM chez l'adulte (cellulites, érysipèles, infections de plaies, abcès cutanés majeurs), mais n'est pas indiquée chez la population pédiatrique car sa sécurité et son efficacité chez les enfants ou adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

La Commission de la Transparence de la HAS a émis un avis concernant le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de la Dalbavancine (54).

Elle a estimé que le SMR par XYDALBA® est important dans l'indication de l'AMM uniquement chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquels une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la Méricilline est prouvée ou fortement suspectée.

En dépit de la simplification du schéma d'administration avec la Dalbavancine et compte-tenu de son profil d'activité *in vitro*, d'efficacité et de tolérance comparable à celui de la Vancomycine et de la documentation insuffisante de son efficacité clinique et de sa tolérance dans les infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la Commission considère que le XYDALBA® n'apporte pas d'amélioration (ASMR V) par rapport à la Vancomycine dans la prise en charge des IBAPTM chez l'adulte.

En 2005, Jauregui *et al.* ont comparé le traitement par Dalbavancine (1000 mg à J1 et 500 mg à J8) au traitement par Linézolide (600 mg toutes les 12 heures pendant 14 jours) chez 854 patients atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous. La Dalbavancine et le Linézolide ont démontré une efficacité clinique comparable, avec 88,9% et 91,2% de succès respectivement. Ils ont donc conclu à la non-infériorité de la Dalbavancine par rapport au Linézolide dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (55).

En 2014, Boucher *et al.*, dans deux études de phase III (DISCOVER 1 et 2), ont comparé le traitement par Dalbavancine (1000 mg à J1 puis 500 mg à J8) au traitement conventionnel par Vancomycine relayée *per os* par du Linézolide (10 à 14

jours au total) chez 1303 patients atteints d'IBAPTM. Les critères d'évaluation principaux étaient l'arrêt de la propagation de l'érythème lié à l'infection et l'absence de fièvre au bout de 48 à 72 heures de traitement. Une réponse clinique précoce indiquant le succès du traitement a été retrouvée chez environ 80% des patients dans les deux groupes. De plus, dans les deux groupes, des taux de succès similaires ont été observés, avec une réduction de la taille de la zone infectée de 20% ou plus à 48-72 heures chez environ 88% des patients. Ils ont donc conclu à la non-infériorité, en terme d'efficacité et de tolérance, de la Dalbavancine par rapport à la Vancomycine relayée par du Linézolide dans le traitement des IBAPTM (56).

En 2016, Dunne *et al.* ont inclus dans leur essai clinique 698 patients atteints d'IBAPTM et ces patients ont reçu soit une dose unique de 1500 mg de Dalbavancine, soit une dose de 1000 mg suivie d'une dose de 500 mg 7 jours plus tard. La réponse clinique au traitement à 48-72 heures, évaluée par la réduction de la taille de la zone infectée de 20% ou plus, a été démontrée chez 81,4% des patients ayant reçu le schéma à dose unique contre 84,2% des patients ayant reçu le schéma à deux doses. Ils ont observé un succès clinique chez environ 85% des patients au jour 14 et au jour 28, sans différence entre les deux schémas d'administration. Ils en ont conclu la non-infériorité du schéma à une dose par rapport au schéma à deux doses dans le traitement des IBAPTM (46).

b. Hors AMM

Les qualités de la Dalbavancine sont telles (activité puissante, longue demi-vie, bonne tolérance) que l'utilisation de cette molécule pour le traitement d'infections autres que les IBAPTM apparaît comme une évidence. D'ailleurs, des utilisations hors AMM sont décrites dans la littérature, notamment dans les endocardites infectieuses et les infections ostéo-articulaires.

Endocardites infectieuses

En 2018, Tobudic *et al.* ont rapporté l'utilisation d'au moins une dose de Dalbavancine chez 27 patients pour le traitement d'une endocardite infectieuse à cocci à Gram positif. 3 patients ont reçu de la Dalbavancine en 1^{ère} intention et 24 l'ont reçu après un autre traitement ayant permis la négativation des hémocultures. Dans la majorité des cas, la Dalbavancine a été instaurée car elle permet une prise

en charge des patients en ambulatoire. Elle a été instaurée aussi chez les patients ayant un capital veineux limité (57).

En 2019, Hidalgo-Tenorio *et al.* ont analysé l'efficacité de la Dalbavancine dans la pratique clinique de routine en tant que traitement de consolidation chez les patients atteints d'une bactériémie et/ou d'une endocardite infectieuse à cocci à Gram positif, ainsi que sa tolérance et son impact pharmaco-économique. Il en est ressorti que la Dalbavancine est un traitement de consolidation efficace dans ces deux indications chez les patients stables ne nécessitant pas de traitement chirurgical, bien toléré et permettant une réduction de la durée de séjour hospitalier des patients (58).

En 2019, Hakim *et al.* ont publié un case-report sur une jeune femme toxicomane qui a été traitée avec succès par Dalbavancine en ambulatoire pour une endocardite sur valve native à SASM. Cette molécule a été choisie en raison des difficultés anticipées à maintenir un accès IV continu fiable pour une antibiothérapie conventionnelle (59).

Le schéma posologique optimal pour la Dalbavancine dans l'endocardite reste à définir et divers schémas posologiques ont été rapportés dans la littérature (57,60–63).

Infections ostéo-articulaires

En 2019, Rappo *et al.* ont évalué l'efficacité et la tolérance de la Dalbavancine dans l'ostéomyélite en schéma posologique à deux doses (1500 mg à J1 et J8), schéma possible grâce à sa longue demi-vie et sa bonne pénétration osseuse. Ce schéma permet de maintenir des concentrations sérique et osseuse supérieures à la CMI 90 pour la plupart des bactéries à Gram positif dont *S. aureus* pendant au moins 42 jours et optimise l'observance sachant que la durée du traitement conventionnel peut aller de 4 à 6 semaines. En conclusion, la Dalbavancine a été bien tolérée et le bénéfice clinique était favorable et durable avec un taux de guérison clinique de 94% à un an (64).

D'autres publications récentes rapportent également des taux de réponse élevés avec la Dalbavancine dans le traitement de l'ostéomyélite (65–67).

En 2019, Buzon Martin *et al.* ont évalué l'efficacité clinique et la tolérance de la Dalbavancine chez 16 patients atteints d'infections sur prothèse ostéo-articulaire dues à des cocci à Gram positif et traités par Dalbavancine seule ou en association à d'autres antibiotiques. Ils ont conclu que le traitement par Dalbavancine dans cette indication est une option sûre et efficace qui réduit le séjour et les coûts à l'hôpital (68).

Toujours en 2019, Morata *et al.* ont publié une étude rétrospective multicentrique de patients atteints d'une infection ostéo-articulaire (arthrite septique, spondylodiscite, ostéomyélite ou infection liée à un implant orthopédique) traités avec au moins une dose de Dalbavancine entre 2016 et 2017 dans 30 institutions en Espagne. Leurs résultats montrent que la Dalbavancine est un antibiotique bien toléré et qu'elle est associée à un taux de guérison élevé (69).

Pneumopathies

En 2017, Barber *et al.* ont publié un case-report d'un homme traité par une dose unique de Dalbavancine pour une pneumopathie à SARM après échec d'un traitement par Vancomycine (70).

Bactériémies

En 2005, Raad *et al.* ont comparé l'efficacité et la tolérance de la Dalbavancine (1000 mg à J1 et 500 mg à J8) et de la Vancomycine dans le traitement des bactériémies sur cathéter causées par des staphylocoques. Ils ont obtenu un taux de succès clinique plus important avec la Dalbavancine qu'avec la Vancomycine (87% contre 50%) et une bonne tolérance avec les deux antibiotiques. Donc, la Dalbavancine semble être une option thérapeutique efficace et bien tolérée pour les patients adultes atteints de bactériémies sur cathéter (71). D'ailleurs, deux case-reports ont été publiés sur l'efficacité de la Dalbavancine dans le traitement des bactériémies, l'un portant sur une bactériémie à SASM due à une phlébite septique traitée au préalable par Céfazoline (72) et l'autre portant sur une bactériémie associée à un picc-line due à *E. faecalis* sensible à la Vancomycine chez un toxicomane (73).

c. « Dans la vraie vie »

En France, Dinh *et al.* (60) ont réalisé une étude rétrospective multicentrique sur les prescriptions de Dalbavancine entre juin 2017 et septembre 2018. Au total, 64 patients ont été inclus. La Dalbavancine, utilisée seule ou en association, a été prescrite dans 52% des cas pour des infections ostéo-articulaires, dans 19% des cas pour des endocardites infectieuses et plus rarement pour des infections cutanées/sous-cutanées, des infections vasculaires, des infections sur cathéter, des bactériémies ou des médiastinites. Les schémas posologiques utilisés sont très variables en terme de dose et de nombre d'injections pour une même indication. Chez ces patients, la Dalbavancine a été instaurée après deux lignes de traitement en moyenne et a été utilisée en raison d'un échec clinique/microbiologique ou d'une mauvaise tolérance de l'antibiothérapie précédente, d'un germe résistant, d'une voie veineuse impossible mais aussi pour permettre une autonomie du patient par déperfusion, une sortie facilitée ou une meilleure compliance.

Deux autres études rétrospectives multicentriques ont été réalisées afin de connaître dans quelles indications et pour quelles raisons a été utilisée la Dalbavancine, l'une en Espagne incluant 69 patients (74) et l'autre à Vienne incluant 101 patients (63).

1.6.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents survenant chez au moins 1% des patients traités par Dalbavancine sont les nausées (2,4%), la diarrhée (1,9%) et les céphalées (1,3%) (Tableau 11) et sont généralement de sévérité légère à modérée (75). La Dalbavancine a donc un profil de tolérance plutôt bon.

En 2016, Dunne *et al.* ont montré que le profil de tolérance de la Dalbavancine était similaire chez les patients ayant reçu un schéma posologique à une dose (1500 mg à J1) ou à deux doses (1000 mg à J1 et 500 mg à J8) (46). Ils ont également montré que les patients recevant de la Dalbavancine présentaient significativement moins d'événements indésirables que ceux recevant des agents de comparaison (Vancomycine, Linézolide, Céfazoline, Nafcilline, Oxacilline) mais que le délai d'apparition et la durée des événements indésirables étaient similaires entre la Dalbavancine et les comparateurs (76).

Système d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		infection mycosique vulvovaginale, infection urinaire, infection fongique, colite associée à <i>Clostridium difficile</i> , candidose buccale	
Affections hématologiques et du système lymphatique		anémie, thrombocytose, éosinophilie, leucopénie, neutropénie	
Affections du système immunitaire			réaction anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition		diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		insomnie	
Affections du système nerveux	céphalées	dysgueusie, vertiges	
Affections vasculaires		rougeurs, phlébite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux	bronchospasmes
Affections gastro-intestinales	nausées, diarrhée	constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, gêne abdominale, vomissements	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit, urticaire, rash cutané	
Affections des organes de reproduction et du sein		prurit vulvovaginal	
Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration		réactions liées à la perfusion	
Bilan biologique		augmentation de l'acide lactique, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'acide urique, anomalie des tests hépatiques, augmentation des transaminases, augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la numération plaquettaire, augmentation de la température corporelle, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la gamma glutamyl transférase	

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$, Peu fréquent : $\geq 1/1000$ à $< 1/100$, Rare : $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$

Tableau 11 : Effets indésirables de la Dalbavancine par système d'organe et par fréquence (XYDALBA® Résumé des caractéristiques du produit)

Concernant la nature des réactions d'hypersensibilité, il n'a pas été observé de différence significative entre la Dalbavancine et les comparateurs, les réactions de type rash étant les plus fréquentes. Aucun cas de « red-man syndrome » n'a été rapporté avec la Dalbavancine dans des études de phase II et III mais deux cas ont été décrits dans des études de phase I. Ce syndrome est une réaction d'hypersensibilité non allergique aux antibiotiques de type Glycopeptides, principalement à la Vancomycine, due à la libération d'histamine par les mastocytes, survenant surtout si la perfusion IV est trop rapide. Il se manifeste par des bouffées vasomotrices, une urticaire, un prurit et/ou des éruptions cutanées.

Concernant l'effet sur la fonction rénale, la Dalbavancine s'est avérée moins néphrotoxique que la Vancomycine, mais pas de façon significative (76).

Concernant l'effet sur la fonction auditive, la Dalbavancine n'entraîne aucune ototoxicité, à la différence des Glycopeptides.

1.6.9. Effet sur le microbiote intestinal

En 2006, Nord *et al.* ont étudié l'effet de la Dalbavancine sur la flore intestinale de 12 sujets sains après administration d'une dose unique de 1 g sous forme de perfusion intraveineuse de 30 minutes. La Dalbavancine a eu un impact écologique sur le nombre d'entérocoques et d'*E. coli* mais n'a pas entraîné de changement significatif du nombre de Lactobacilles, de *Clostridium*, de *Bacteroides* et de levures (Figure 24). Aucune souche de *Clostridium difficile* ni aucune nouvelle bactérie colonisatrice aérobie et anaérobie résistante à la Dalbavancine n'ont été retrouvées. Donc, la Dalbavancine n'a pas d'effet écologique majeur sur la microflore intestinale humaine normale. Le mécanisme d'inactivation ou de liaison de la Dalbavancine dans l'intestin peut expliquer pourquoi aucun effet marqué sur le microbiote n'a été décelé pendant et après l'administration (52).

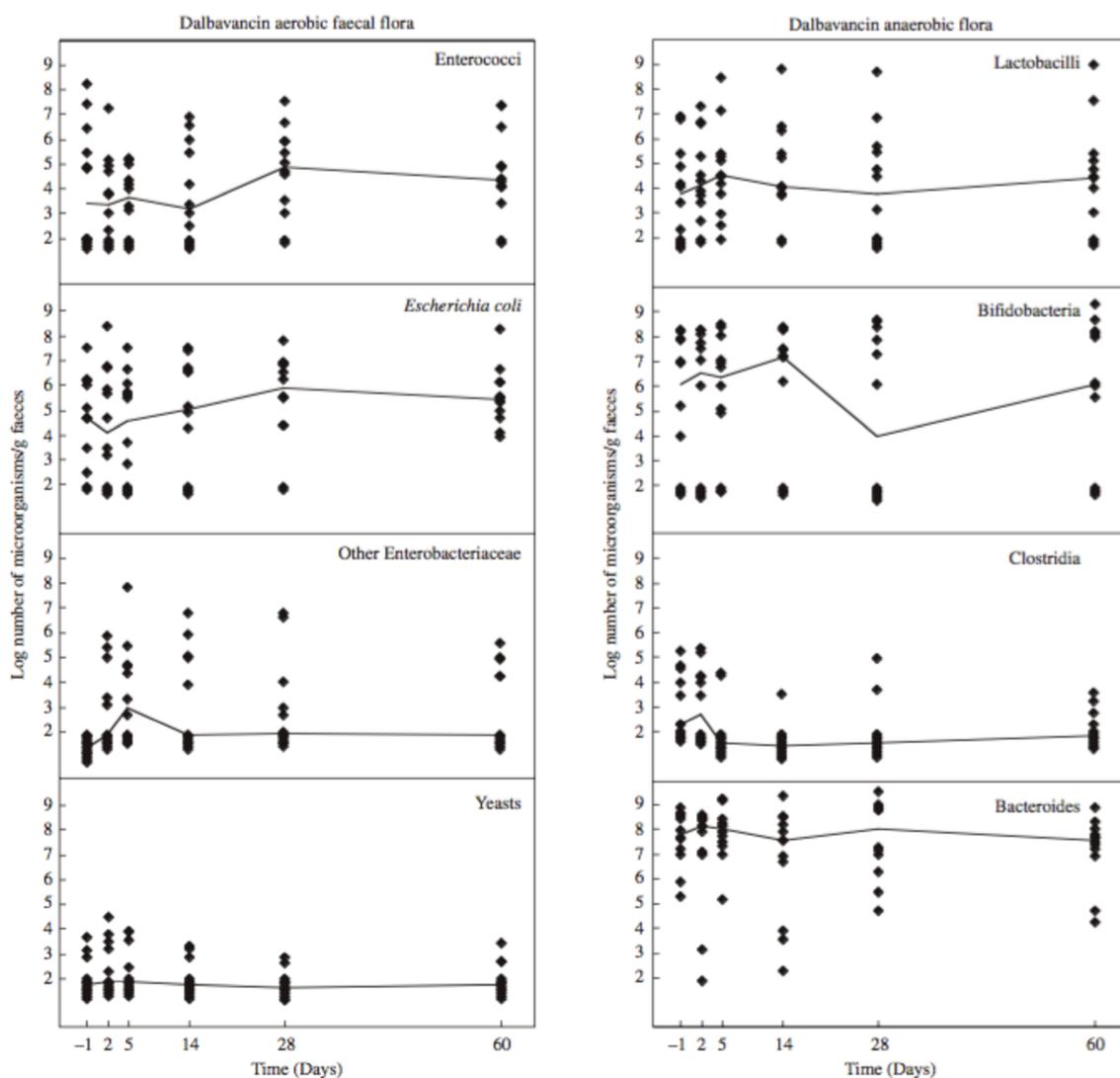


Figure 24 : Effet de la Dalbavancine sur la microflore intestinale humaine aérobie (à gauche) et anaérobie (à droite) (Nord *et al.*, 2005)

1.6.10. Résistance

La Dalbavancine a un faible potentiel à développer des résistances.

En 2007, Goldstein *et al.* ont réalisé des études de développement de résistance de cocci à Gram positif à la Dalbavancine par sélection directe et passages en série et n'ont trouvé aucun mutant avec une sensibilité réduite à la Dalbavancine (41).

En 2005, Lopez *et al.* ont observé chez *S. aureus* après passages en série une augmentation des CMI Dalbavancine inférieure à celle des CMI Vancomycine et Teicoplanine (Figure 25) (77) .

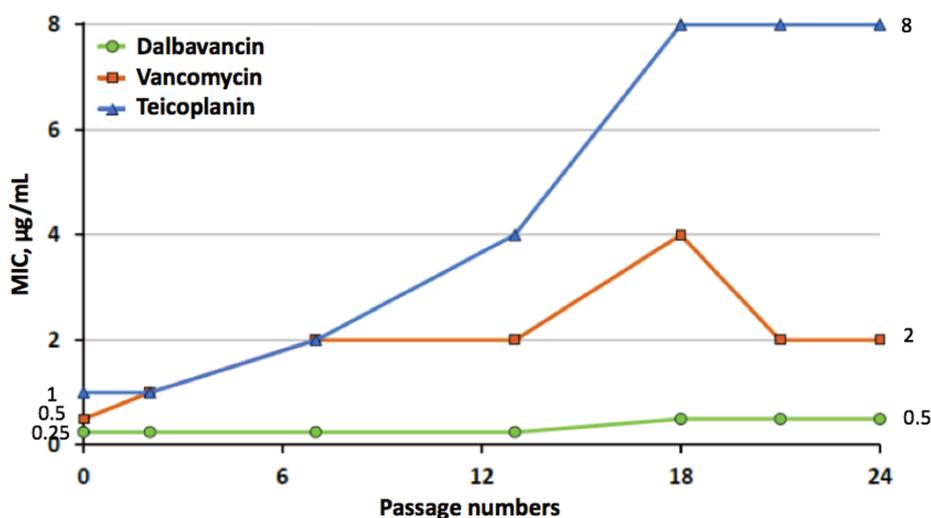


Figure 25 : Évolution des CMI Dalbavancine, Vancomycine et Teicoplanine d'une souche de *S. aureus* au cours de passages successifs (Lopez *et al.*, 2005)

La résistance à la Dalbavancine du staphylocoque et de l'entérocoque est médiée par le gène *VanA*, un génotype qui entraîne la modification du peptide cible dans la paroi cellulaire naissante. D'après des études *in vitro*, l'activité de la Dalbavancine n'est pas affectée par d'autres gènes de résistance à la Vancomycine. Il y a donc une résistance croisée entre la Dalbavancine et la Vancomycine en cas de gène *VanA*.

Aucune résistance croisée entre la Dalbavancine et d'autres classes d'antibiotiques n'a été observée dans des études *in vitro*.

Quelques cas ponctuels de résistance à la Dalbavancine décrits dans des contextes particuliers ont été rapportés dans la littérature.

En 2018, Kussmann *et al.* ont rapporté deux souches de SARM non sensibles aux Glycopeptides et Lipoglycopeptides isolées chez un patient traité à long terme par de

la Dalbavancine pour une endocardite liée à un dispositif cardiaque (78).

En 2018, Werth *et al.* ont signalé l'émergence d'une souche de SARM non sensible à la Dalbavancine et intermédiaire à la Vancomycine chez un patient traité séquentiellement par Vancomycine et Dalbavancine pour une bactériémie sur voie centrale (79).

En 2018, Steele *et al.* ont signalé un autre cas d'échec thérapeutique sous Dalbavancine chez une femme enceinte atteinte d'endocardite à SARM après 4 semaines de traitement. Il s'agissait d'un VISA et la patiente avait été exposée à des doses sub-inhibitrices de Dalbavancine, pouvant résulter d'une modification de la pharmacocinétique pendant la grossesse (80).

En 2018, Tobudic *et al.* ont rapporté une résistance à la Dalbavancine chez un patient traité pendant 30 semaines par cette molécule pour une endocardite sur matériel à SARM, probablement due à un traitement chirurgical incomplet (57).

Ces souches de SARM résistantes à la Dalbavancine décrites dans la littérature étaient intermédiaires ou résistantes aux Glycopeptides.

Or, en France, le CNR des staphylocoques ne rapporte pas de souches de *S. aureus* résistantes aux Glycopeptides et les souches GISA restent exceptionnelles. Donc, *a priori*, il n'y aura pas de problème de sensibilité de ces souches à la Dalbavancine. Par contre, concernant les SCN, il y a beaucoup de souches avec des CMI élevées aux Glycopeptides. Il faudra donc suivre dans le temps l'activité de la Dalbavancine, en particulier sur les SCN.

1.6.11. Interactions médicamenteuses

La Dalbavancine a un faible potentiel d'interactions médicamenteuses. À ce jour, il n'y a pas d'interaction médicamenteuse connue.

Elle n'interagit pas avec d'autres cibles thérapeutiques. Il n'y a aucun antagonisme entre la Dalbavancine et d'autres antibiotiques couramment utilisés contre les bactéries à Gram négatif dans des études *in vitro*.

La Dalbavancine n'est pas métabolisée par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que les inducteurs ou inhibiteurs des CYP aient une influence sur la pharmacocinétique de la Dalbavancine. La Dalbavancine n'étant ni un inhibiteur, ni un inducteur des isoenzymes CYP *in vitro*, il est attendu que le potentiel d'interaction de la Dalbavancine avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP soit faible.

1.7. Étude de la sensibilité aux antibiotiques par détermination de la concentration minimale inhibitrice

1.7.1. Définitions et intérêt

La détermination de la CMI est une méthode d'évaluation *in vitro* de l'activité d'un antibiotique vis-à-vis d'une souche bactérienne.

La CMI d'un antibiotique donné vis-à-vis d'une souche bactérienne donnée se définit comme la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible à l'œil nu de cette souche bactérienne après 18 à 24 heures d'incubation à 37°C. Elle s'exprime en mg/L et caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique.

La valeur de CMI obtenue est comparée aux concentrations critiques basse (c) et haute (C) de l'antibiotique afin de déterminer la catégorie clinique de la souche bactérienne (Figure 26).

Ces concentrations critiques, exprimées en mg/L, ont été établies sur la base de données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques par des comités d'experts, à savoir le CA-SFM et l'EUCAST.

Ainsi, vis-à-vis d'un antibiotique donné, une souche bactérienne est dite :

- « sensible » si la CMI de cet antibiotique est inférieure ou égale à c. La probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement à posologie standard par voie générale.
- « intermédiaire » si la CMI de cet antibiotique est supérieure à c et inférieure ou égale à C. La probabilité de succès thérapeutique est forte uniquement dans le cas d'un traitement par voie systémique avec une forte posologie ou lorsque l'antibiotique se concentre de façon élevée au site de l'infection.
- « résistante » si la CMI de cet antibiotique est supérieure à C. La probabilité d'échec thérapeutique est forte quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée.



Figure 26 : Catégories cliniques possibles d'une souche bactérienne

La CMI peut être très utile en thérapeutique car elle permet de préciser le niveau de sensibilité d'une bactérie à un antibiotique et ainsi de prédire un probable succès ou échec thérapeutique. Elle apporte donc au clinicien une aide dans le choix ou la réévaluation de l'antibiothérapie et dans l'ajustement posologique des antibiotiques, notamment dans la prise en charge thérapeutique des infections profondes.

Pour des souches appartenant à une même espèce bactérienne, il est possible de déterminer la CMI 50 et la CMI 90.

La CMI 50 est la plus petite concentration d'antibiotique permettant d'inhiber la croissance de 50% des souches d'une espèce bactérienne, marqueur de la sensibilité naturelle d'une espèce à un antibiotique.

La CMI 90 est la plus petite concentration d'antibiotique permettant d'inhiber la croissance de 90% des souches d'une espèce bactérienne, marqueur de la résistance acquise à un antibiotique par une espèce bactérienne.

1.7.2. Méthodes de détermination de la CMI au laboratoire

Au laboratoire, plusieurs méthodes peuvent être utilisées afin de déterminer la CMI d'un antibiotique vis-à-vis d'une souche bactérienne.

a. La technique de diffusion en milieu gélosé

La technique de diffusion en milieu gélosé, aussi appelée technique des bandelettes, permet de donner une mesure précise de la CMI d'un antibiotique selon le principe de l'épsilométrie grâce à l'utilisation de fines bandelettes de plastique inerte et non poreux imprégnées d'un gradient prédéfini exponentiel de concentrations d'antibiotique.

Pour cela, la bandelette est déposée à la surface d'un milieu gélosé préalablement ensemencé avec un inoculum bactérien standardisé. Dès lors, l'antibiotique contenu dans la bandelette va commencer à diffuser dans la gélose et va se répartir selon un gradient de concentration très précis. Après incubation, l'inhibition de la croissance bactérienne se traduit par une ellipse dont l'intersection avec la bandelette définit la CMI, que l'on peut lire directement en mg/L en se référant à l'échelle graduée inscrite sur la bandelette (Figure 27).

Quand l'inhibition de croissance est nette, il n'y a pas de souci de lecture de la CMI. Par contre, quand l'inhibition de croissance est progressive, il faut lire la CMI à 80% d'inhibition pour un antibiotique bactériostatique et à 100% d'inhibition pour un antibiotique bactéricide.

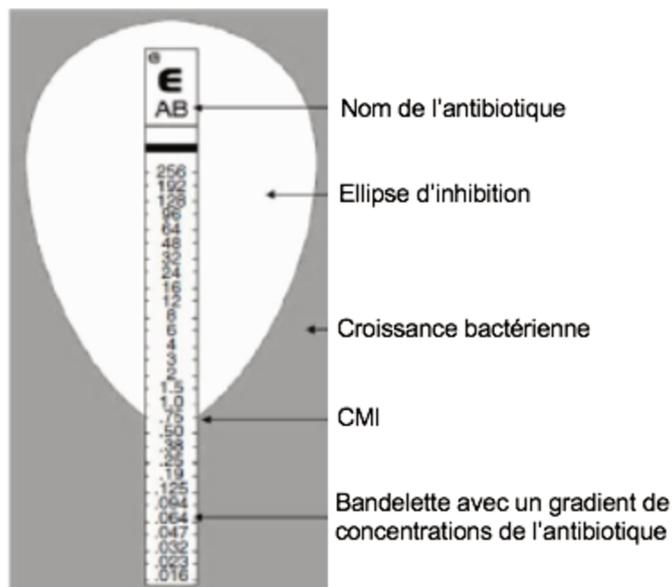


Figure 27 : Mesure de la CMI par la technique des bandelettes

Différents types de bandelettes marquées CE-IVD sont commercialisés : E-test® (société Biomérieux), MICE® (société Oxoid) et MIC Test Strip® (société Lyofilchem).

Cette technique est utilisée pour déterminer la plupart des CMI. En effet, des bandelettes sont disponibles pour plus de 100 antibiotiques. Cependant, des réserves sont émises pour certains antibiotiques vis-à-vis de certaines souches bactériennes. D'ailleurs, depuis début 2017, le CA-SFM recommande de déterminer les CMI des Glycopeptides vis-à-vis des staphylocoques non plus en bandelettes avec gradient d'antibiotique mais uniquement par la technique de référence qui est la microdilution en milieu liquide. De ce fait, nous pouvons nous interroger sur la performance des bandelettes de Lipoglycopeptides, famille d'antibiotiques dérivée des Glycopeptides, vis-à-vis des staphylocoques.

b. La technique de microdilution en milieu liquide

La microdilution en bouillon Mueller-Hinton (MHB) selon la norme ISO 20776-1 est la méthode de référence adoptée par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), l'EUCAST et le CA-SFM pour déterminer une CMI.

Cette méthode en milieu liquide consiste à distribuer une suspension bactérienne standardisée dans différents puits contenant des concentrations croissantes d'antibiotiques selon une progression géométrique de raison 2. Un test de pureté est toujours réalisé en parallèle. Après incubation, on peut procéder à la lecture de la CMI. La CMI correspond alors au premier puits sans croissance bactérienne. Cette technique est précise, fiable et robuste.

Actuellement, deux réactifs marqués CE-IVD sont commercialisés pour la détermination des CMI en microdilution en milieu liquide : le système UMIC[®] et le système Sensititre[®].

Le système UMIC[®]

Le système UMIC[®], commercialisé par la société Biocentric, est un test unitaire prêt à l'emploi de détermination de la CMI par microdilution en milieu liquide. Il se présente sous forme de barrettes de 12 puits, un puits sans antibiotique servant de contrôle de croissance de la souche à tester et les autres puits contenant des concentrations croissantes d'un antibiotique déshydraté. Un ou deux antibiotiques sont testés par barrette.

Après distribution d'un inoculum bactérien standardisé dans chaque puits de la barrette et incubation de la barrette dans la UMIC[®] Box sous atmosphère humide, la valeur de la CMI peut être lue après s'être assuré de la pureté de la souche et d'une croissance bactérienne dans le puits contrôle. La croissance bactérienne se manifeste par un trouble dans le puits. La CMI de l'antibiotique correspond donc à la plus faible concentration d'antibiotique empêchant l'apparition d'un trouble, c'est-à-dire au premier puits limpide (Figure 28).

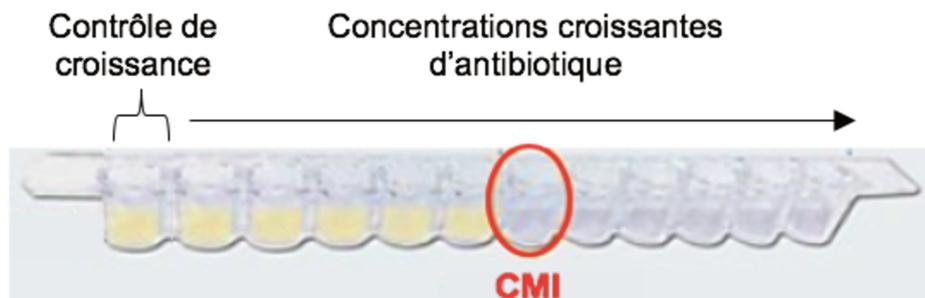


Figure 28 : Mesure de la CMI par système UMIC®

Cette technique est disponible pour déterminer la CMI de la Vancomycine et de la Teicoplanine, de la Daptomycine, du Ceftobiprole, de la Pipéracilline en association au Tazobactam, de l'Ertapénème et de la Colistine, et sera prochainement disponible pour la Dalbavancine.

Le système Sensititre®

Le système Sensititre®, commercialisé par la société Thermo Scientific, est à la fois une méthode de détermination de la CMI par microdilution en milieu liquide et une technique d'antibiogramme en plaque.

Ce système utilise des plaques de microtitration à 96 puits comportant un panel d'antimicrobiens sous forme lyophilisée à concentrations croissantes. Une plaque est nécessaire par souche bactérienne.

Après distribution d'un inoculum bactérien standardisé dans chaque puits de la plaque et incubation, la valeur de la CMI de chaque antibiotique peut être lue après s'être assuré de la pureté de la souche et de la charge de l'inoculum bactérien, d'une croissance bactérienne dans le puits « contrôle positif » et de l'absence de croissance bactérienne dans le puits « contrôle négatif ». La croissance bactérienne prend la forme d'un dépôt au fond du puits. La CMI de l'antibiotique correspond donc à la plus faible concentration d'antibiotique empêchant la formation d'un dépôt, c'est-à-dire au premier puits sans dépôt (Figure 29).

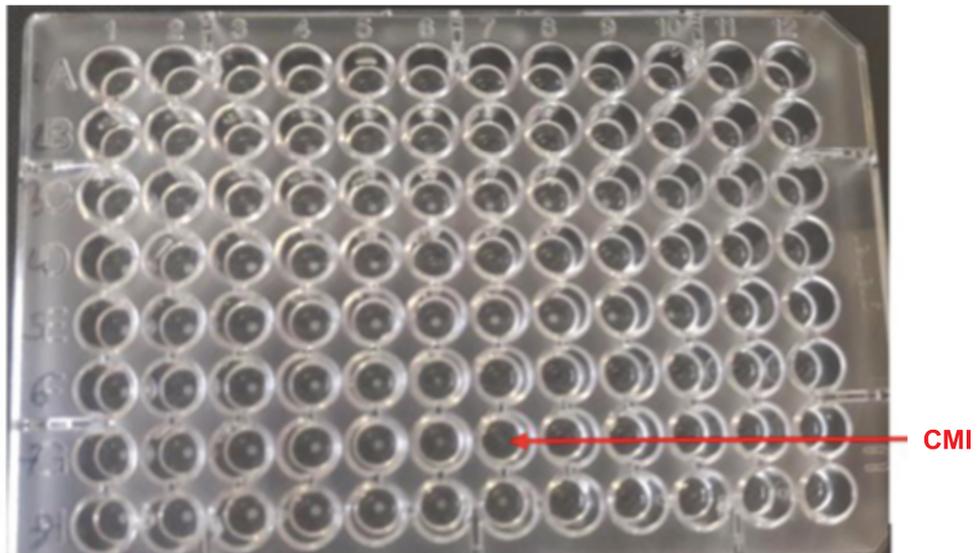


Figure 29 : Mesure de la CMI par système Sensititre®

Il existe une grande diversité de plaques disponibles et elles peuvent même être personnalisées. Au total, plus de 300 antimicrobiens, dont les trois Lipoglycopeptides, sont évalués sur l'ensemble des plaques commercialisées.

Les Lipoglycopeptides, dont la Dalbavancine, ont tendance à adhérer aux matières plastiques entrant dans la composition des plaques de microdilution. Pour empêcher l'adsorption de la Dalbavancine et rendre des résultats de CMI fiables et reproductibles, le milieu a été supplémenté avec un tensioactif, le polysorbate-80 à la concentration finale de 0,002% (81).

2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Une nouvelle molécule de la classe des Lipoglycopeptides est disponible en milieu hospitalier, la Dalbavancine. Cet antibiotique possède un spectre ciblé sur les bactéries à Gram positif proche de celui de la Vancomycine mais présente des CMI plus basses et une activité sur les souches VISA/GISA. Sa particularité et son intérêt résident dans sa longue demi-vie (15 jours), autorisant une injection par semaine.

Compte-tenu des particularités de cette molécule, il apparaît intéressant de tester son activité antibactérienne *in vitro* sur une collection de souches bactériennes appartenant à plusieurs espèces de cocci à Gram positif (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* et *E. faecium*) avec différents profils de résistance aux autres antibiotiques anti-Gram positif.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer, en termes de CMI obtenues par la technique de microdilution en milieu liquide Sensititre[®], l'activité de la Dalbavancine sur des souches hospitalières isolées dans un contexte d'infections de la peau et des tissus mous, indication dans laquelle cette molécule a l'AMM, mais aussi isolées de bactériémies et d'infections ostéo-articulaires, indications hors AMM.

L'objectif secondaire de ce travail est de comparer les valeurs de CMI de la Dalbavancine obtenues avec la technique des bandelettes à celles obtenues avec la méthode de référence, à savoir la microdilution en milieu liquide, compte-tenu des restrictions existant avec cette première méthode pour la Vancomycine et la Teicoplanine vis-à-vis des staphylocoques.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES

3.1. Sélection des souches et recueil des données

Pour l'étude ont été sélectionnées des souches de *S. aureus* méti-S et méti-R, de *S. epidermidis* méti-S et méti-R, d'*E. faecalis* et d'*E. faecium* cliniquement significatives, isolées de prélèvements à visée diagnostique, à savoir d'hémocultures, de prélèvements de peau et tissus mous et de prélèvements ostéo-articulaires.

Certaines de ces souches ont été choisies car elles possédaient des résistances particulières, comme une résistance à la Vancomycine, à la Teicoplanine, au Linézolide ou à la Daptomycine.

Par contre, comme il n'y a pas de problème de sensibilité aux Glycopeptides chez les streptocoques, aucune souche n'a été incluse dans l'étude.

Il s'agit d'une étude multicentrique, les souches provenant des laboratoires de microbiologie de 4 centres hospitaliers (CH) du Nord-Pas-de-Calais : le CH de Valenciennes, le CH de Roubaix, le CH de Tourcoing et le CH de Béthune.

Les souches ont été recueillies de manière prospective de juin à septembre 2018 dans ces 4 établissements mais aussi de manière rétrospective à partir du système d'information du laboratoire de microbiologie du CH de Valenciennes en remontant jusqu'en janvier 2015.

Le budget alloué pour cette étude étant de 5000 € et sachant qu'une plaque Sensititre® a un coût unitaire de 20 €, une collection de 250 souches a pu ainsi être constituée. Ce nombre significatif de souches permet de donner une certaine puissance à cette étude.

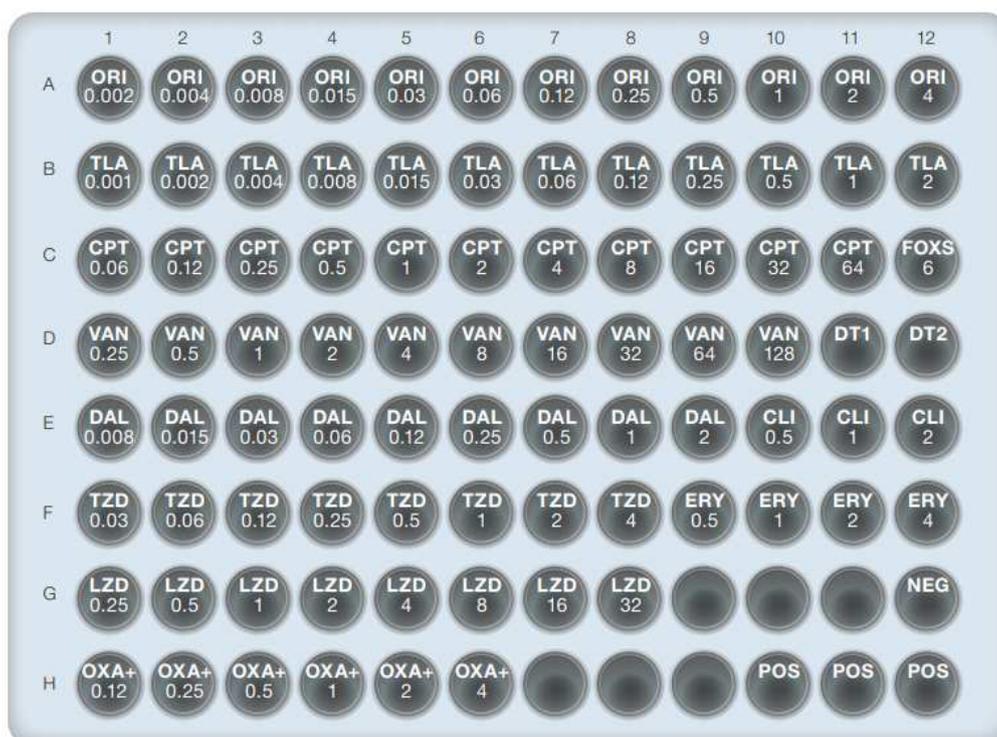
Pour chaque souche, un certain nombre de données ont été recueillies rétrospectivement : l'âge et le sexe du patient chez qui la souche a été isolée, l'établissement et le service dans lesquels le patient a été hospitalisé, la nature, le site et la date du prélèvement, l'antibiogramme et les éventuelles CMI réalisées en routine sur cette souche.

3.2. Détermination de la CMI de la Dalbavancine

3.2.1. Technique Sensititre®

a. Description des plaques

Pour ce travail, ce sont les plaques Sensititre® pour les bactéries à Gram positif de référence FDANDPF (Thermo Scientific) qui ont été utilisées (Figure 30).



ORI : Oritavancine, TLA : Télavancine w/ tween mimic, CPT : Ceftaroline, FOXS : Test à la Céfoxitine,
VAN : Vancomycine, DT1 : Test D1, DT2 : Test D2, DAL : Dalbavancine, CLI : Clindamycine, TZD : Tédizolide,
ERY : Érythromycine, LZD : Linézolide, OXA+ : Oxacilline + 2% NaCl, NEG : contrôle négatif, POS : contrôle positif

Figure 30 : Plan de la plaque Sensititre® FDANDPF avec les différents antibiotiques testés et leurs concentrations (en mg/L)

Une plaque est nécessaire par souche bactérienne.

Cette plaque permet de déterminer la CMI de la Dalbavancine, à l'aide d'un gradient de concentrations allant de 0,008 à 2 mg/L.

Elle permet aussi de déterminer les CMI en mg/L d'un certain nombre d'autres molécules anti-Gram positif, à savoir des β -lactamines (Oxacilline, Ceftaroline), des Macrolides et apparentés (Érythromycine, Clindamycine), des Oxazolidinones (Linézolide, Tédizolide), un Glycopeptide (Vancomycine) et les deux autres Lipoglycopeptides (Oritavancine et Télavancine).

De plus, sur chaque plaque, il y a quelques tests supplémentaires.

Le test de sensibilité à la Céfoxitine (6 mg/L) permet de prédire la présence de la résistance médiée par le gène *mecA* chez *S. aureus*. Les isolats pour lesquels la CMI de la Céfoxitine est > 6 mg/L (présence d'une croissance) doivent être considérés comme étant résistants à l'Oxacilline. Les isolats pour lesquels la CMI de la Céfoxitine est ≤ 6 mg/L (absence de croissance) doivent être considérés comme étant sensibles à l'Oxacilline.

Le test de microdilution en bouillon convient aux espèces de staphylocoques résistantes à l'Érythromycine (CMI ≥ 8 mg/L) et sensibles ou intermédiaires à la Clindamycine (CMI ≤ 2 mg/L). Si, avec ces isolats, la microdilution 1 ou DT1 (Érythromycine à 4 mg/L + Clindamycine à 0,5 mg/L) ou bien la microdilution 2 ou DT2 (Érythromycine à 8 mg/L + Clindamycine à 1,5 mg/L) ou bien les deux microdilutions sont positives (présence d'une croissance), les isolats doivent être considérés comme positifs pour la résistance inductible à la Clindamycine. Si, avec ces isolats, il n'y a aucune croissance pour ces deux microdilutions, les isolats doivent être considérés comme négatifs pour la résistance inductible à la Clindamycine. En cas de résistance à l'Érythromycine, de sensibilité à la Clindamycine et si le test de microdilution est négatif après 18 heures d'incubation, il faut répéter la lecture après 24 heures d'incubation.

Chaque plaque possède également un puits de contrôle négatif, contenant de puissants inhibiteurs mais pas d'antibiotiques, et trois puits de contrôle positif, qui ne contiennent rien.

b. Préparation des plaques

Après repiquage de chaque souche bactérienne sur gélose au sang et incubation à 35°C en aérobiose pendant 18 à 24 heures, 3 à 5 colonies isolées sont prélevées sur cette gélose à l'aide d'une oëse stérile. Ces colonies sont émulsifiées dans de l'eau stérile et la densité bactérienne est ajustée à l'aide du densitomètre DensiCHEK™ Plus (BioMérieux) afin d'obtenir une suspension bactérienne à 0,5 McFarland. 10 µL de cette suspension sont ensuite transférés dans un tube de 11 mL de MHB à teneur en cations contrôlée avec le tampon TES. Le bouchon du tube MHB est alors remplacé par une tête de dosage à usage unique. Après avoir homogénéisé par retournement ce tube MHB au moins 20 fois, il est placé sur l'ensemencement Sensititre AIM™ (Thermo Scientific) contenant la plaque Sensititre® (Figure 31). Puis, dans les

30 minutes suivant la préparation du tube MHB, la plaque est inoculée de façon automatisée par distribution de 50 μL du tube MHB dans chaque puits. La plaque doit être inoculée dans les 5 heures suivant son retrait du sachet.

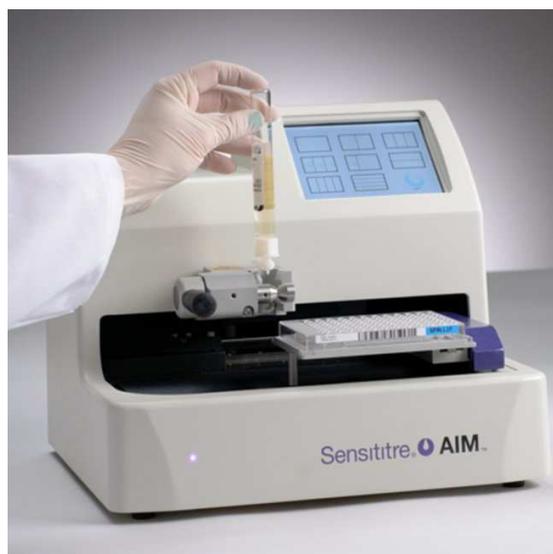


Figure 31 : Ensemenceur Sensititre AIM™, tube MHB et plaque Sensititre®

Immédiatement après inoculation de la plaque, il est nécessaire de contrôler la densité de l'inoculum bactérien qui doit être de 1.10^5 UFC/mL. Pour cela, 1 μL est prélevé dans un puits « contrôle positif » et est ensemencé sur gélose au sang. Un autre μL est prélevé dans ce même puits, dilué au 1/50^{ème} dans de l'eau stérile et 1 μL de cette dilution est ensemencé sur gélose au sang. La plaque est ensuite couverte avec un film adhésif transparent en évitant de faire des plis et des bulles.

En parallèle, 10 μL du tube MHB sont ensemencés sur une gélose lactosée au pourpre de bromocrésol (BCP) afin de contrôler la pureté de la suspension inoculée. Puis, la plaque et les trois géloses sont incubées à 35°C en aérobiose pendant 18 à 24 heures.

c. Lecture des plaques

Avant de procéder à la lecture de la plaque, il est nécessaire de contrôler d'une part son absence de contamination à l'aide du test de pureté et d'autre part l'inoculum bactérien, ce dernier étant considéré comme correct si le nombre de colonies est compris entre 50 et 500 sur la gélose « au pur » et entre 1 et 10 sur la gélose au 1/50^{ème}.

La lecture de la plaque se fait à l'aide du lecteur Sensititre Vizion™ (Thermo Scientific) couplé à un ordinateur équipé du logiciel Sensititre Windows SWIN™ (Figure 32).

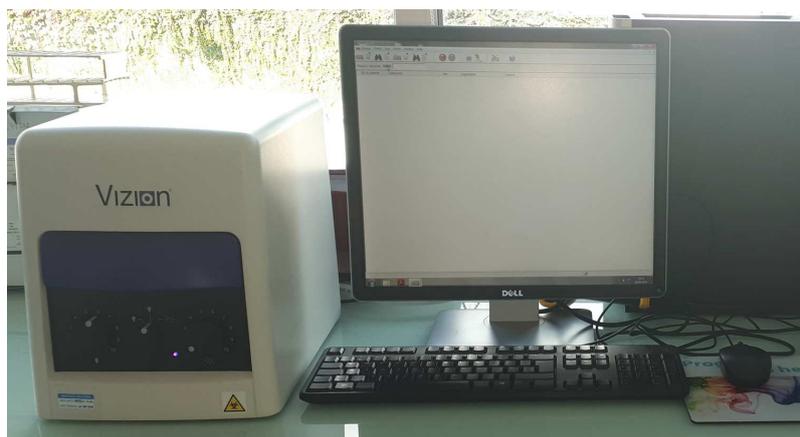


Figure 32 : Lecteur Sensititre Vizion™ couplé à un ordinateur équipé du logiciel SWIN™

Tout d'abord, le numéro de dossier, l'espèce bactérienne et la nature du prélèvement sont à renseigner sur le logiciel. Ensuite, le code-barres de la plaque est scanné et le plan de plaque apparaît à l'écran. Puis, la plaque est introduite dans le lecteur Sensititre Vizion™ sans retirer le film adhésif et le lecteur prend une photo de la plaque par le dessous et l'envoie au logiciel SWIN™ (Figure 33).

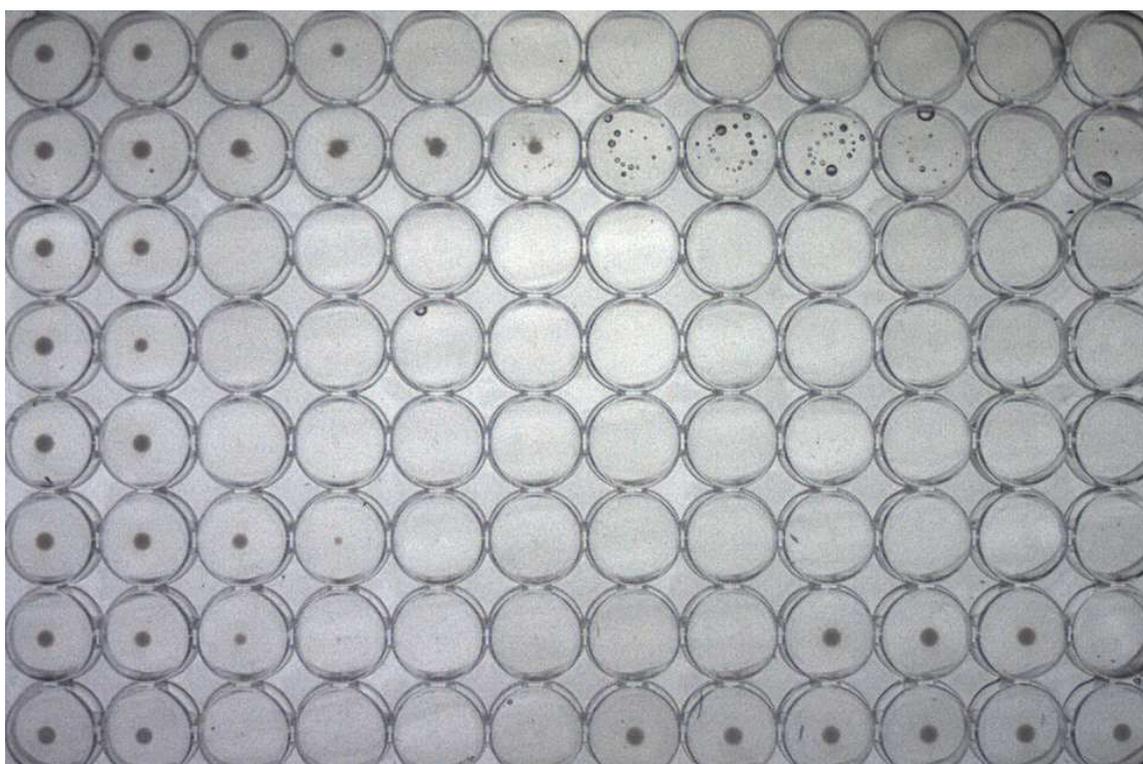


Figure 33 : Photo d'une plaque Sensititre® inoculée avec une souche de SARM isolée d'une biopsie osseuse

La plaque est alors lue sur le logiciel SWIN™ de façon manuelle par observation visuelle de la croissance bactérienne sur la photo, la croissance prenant la forme d'un dépôt au fond du puits. Il faut commencer par lire les puits correspondant aux contrôles négatif et positifs de croissance, qui servent de contrôles internes pour valider le test. En effet, une croissance doit être détectée dans les trois puits de contrôle positif et aucune croissance ne doit être observée dans le puits de contrôle négatif.

Puis, pour chaque antibiotique testé, la CMI est déterminée en cliquant sur le premier puits où la croissance bactérienne est visiblement inhibée si l'antibiotique est bactéricide, comme c'est le cas de la Dalbavancine, ou sur le premier puits où la croissance bactérienne est diminuée de 80 à 90% par rapport aux puits « contrôle positif » si l'antibiotique est bactériostatique. Ce puits apparaît entouré en noir et des critères d'interprétation basés sur les directives du CLSI, de l'EUCAST ou de la Food and Drug Administration (FDA) sont appliqués et apparaissent sous la forme d'un code couleur : vert si la souche est sensible à l'antibiotique testé, jaune si elle est intermédiaire, rouge si elle est résistante et blanc s'il n'y a pas d'interprétation (Figure 34).

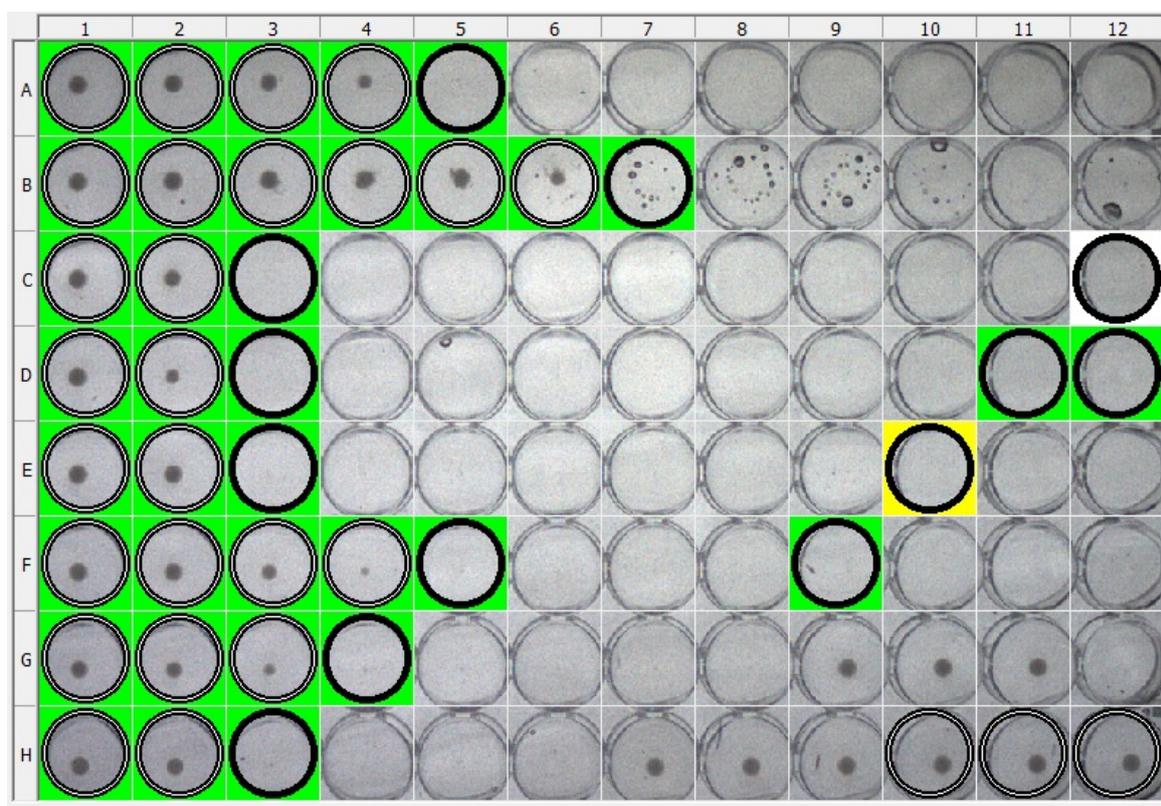


Figure 34 : Image de la même plaque Sensititre® après lecture manuelle et interprétation par le logiciel SWIN™

Lors de cette étude, un contrôle de qualité a été effectué à l'aide de deux souches de l'American Type Culture Collection (ATCC) qui sont de sensibilité connue aux antibiotiques : *S. aureus* ATCC 29213 et *E. faecalis* ATCC 29212. Cela permet de contrôler que la technique Sensititre® fournit des résultats de CMI satisfaisants, situés dans les limites acceptables définies pour chaque antibiotique par le CA-SFM/EUCAST.

Concernant la lecture des plaques, quelques particularités sont à préciser.

Parfois, un puits affichait une croissance bactérienne alors que les puits avoisinants n'en présentaient pas. Cela a été considéré comme une contamination et a été ignoré pour la détermination de la CMI (Figure 35).

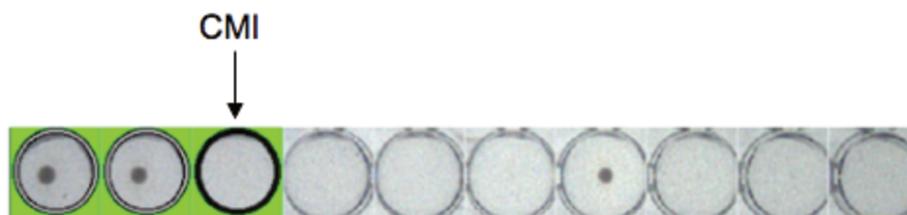


Figure 35 : Exemple de contamination dans le puits 7

D'autres fois, un puits sans croissance bactérienne était entouré de puits présentant une croissance. Cela s'appelle un « saut de puits ». Plusieurs raisons peuvent l'expliquer : contamination, film adhésif plié ou mauvais alignement lors de l'ensemencement... Dans ce cas, le puits sauté n'a pas été lu comme étant la CMI (Figure 36).

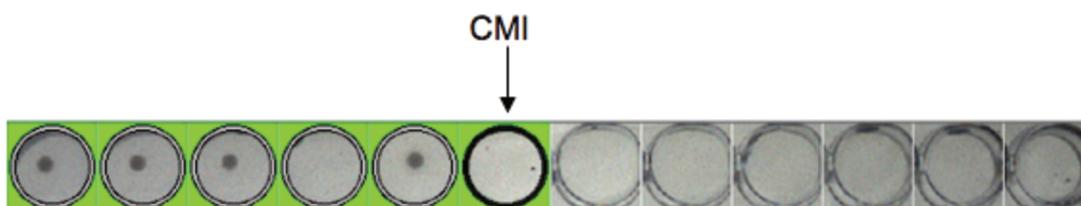


Figure 36 : Exemple de « saut de puits » dans le puits 4

3.2.2. Technique des bandelettes

Étant donné que le CA-SFM et l'EUCAST émettent une réserve sur la réalisation des CMI des Glycopeptides par la technique des bandelettes sur les souches de staphylocoques, nous pouvons à juste titre douter de la fiabilité de cette technique sur de telles souches pour mesurer les CMI des Lipoglycopeptides, famille d'antibiotiques apparentée aux Glycopeptides. Il paraissait donc intéressant de mesurer la CMI de la Dalbavancine par cette technique.

La détermination de la CMI Dalbavancine par la technique des bandelettes a été réalisée sur 121 souches de staphylocoques.

Pour ce travail, ce sont les bandelettes MIC Test Strip® Dalbavancine (Lyofilchem) qui ont été utilisées, imprégnées d'un gradient de concentrations de Dalbavancine allant de 0,002 à 32 mg/L.

Après repiquage de la souche bactérienne sur gélose au sang et incubation à 35°C en aérobiose pendant 18 à 24 heures, quelques colonies isolées sont prélevées sur cette gélose à l'aide d'une oëse stérile. Ces colonies sont émulsifiées dans de l'eau stérile et la densité bactérienne est ajustée à l'aide du densitomètre DensiCHEK™ Plus (BioMérieux) afin d'obtenir une suspension bactérienne à 0,5 McFarland. L'inoculum ainsi préparé est ensemencé sur une gélose Mueller-Hinton à l'aide d'un écouvillon stérile. L'étalement est réalisé trois fois en tournant la gélose d'un tiers à chaque fois pour assurer une bonne répartition de l'inoculum. Ensuite, la bandelette imprégnée de Dalbavancine est posée délicatement à l'aide d'une pince sur cette gélose préalablement ensemencée, en évitant la formation de bulles d'air.

Puis, après 18 à 24 heures d'incubation à 35°C en aérobiose, la valeur de la CMI Dalbavancine de la souche bactérienne peut être lue de façon visuelle, la CMI correspondant à l'intersection entre l'ellipse d'inhibition et la bandelette. La Dalbavancine étant un antibiotique bactéricide, il faut lire la CMI au 100% d'inhibition (Figure 37). Si cette intersection se situe entre 2 graduations, c'est la valeur supérieure de CMI qui est rendue.

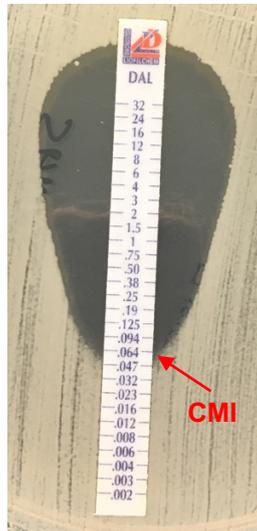


Figure 37 : Détermination de la CMI Dalbavancine d'une souche de *S. aureus* à l'aide d'une bandelette MIC Test Strip® Dalbavancine

Enfin, la valeur de CMI lue permet de catégoriser la souche bactérienne en « sensible », « intermédiaire » ou « résistante » en comparant cette valeur aux concentrations critiques définies par le CA-SFM/EUCAST.

3.3. Exploitation des résultats

3.3.1. Technique Sensititre®

Les résultats bruts des CMI Dalbavancine, Oritavancine, Télavancine et Vancomycine, obtenus par la technique Sensititre®, ont été exploités par espèce bactérienne et par phénotype (sensibilité ou résistance à la Méricilline pour les staphylocoques).

Ces résultats ont été exprimés en CMI 50 et en CMI 90.

De cette façon, l'activité antibactérienne de la Dalbavancine a été comparée à celle de l'Oritavancine, de la Télavancine et de la Vancomycine.

3.3.2. Technique des bandelettes

Les résultats bruts des CMI Dalbavancine obtenus par la technique des bandelettes ont été exploités par espèce bactérienne et par phénotype (sensibilité ou résistance à la Méricilline pour les staphylocoques).

3.3.3. Catégorisation clinique des souches

À partir des CMI obtenues, la catégorisation clinique des souches a été déterminée en se basant sur les concentrations critiques établies par le CA-SFM/EUCAST en mai 2019 (Tableau 12).

	<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>	
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
Dalbavancine	0,125	0,125	0,125	0,125	0,25*	0,25*	0,25*	0,25*
Oritavancine	0,125	0,125	0,125*	0,125*	0,125*	0,125*	0,125*	0,125*
Télavancine	0,125 (SARM) 0,125 (SARM)		EPI*	EPI*	IE	IE	IE	IE
Vancomycine	2	2	2	2	4	4	4	4

* : concentrations critiques PK/PD, EPI : Eléments de Preuve Insuffisants, IE : Insufficient Evidence

Tableau 12 : Concentrations critiques des Lipoglycopeptides et de la Vancomycine (mg/L) vis-à-vis des staphylocoques et des entérocoques d'après le CA-SFM/EUCAST de mai 2019

Cela a permis de définir les taux de sensibilité des staphylocoques et des entérocoques aux Lipoglycopeptides et à la Vancomycine.

3.3.4. Comparaison des résultats obtenus par les deux techniques

Les résultats de CMI Dalbavancine obtenus par la technique des bandelettes ont été comparés à ceux obtenus par la technique Sensititre®.

3.3.5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du test exact de Fisher pour les variables qualitatives, du test de Student pour les variables quantitatives sur échantillons appariés et du test de Wilcoxon - Mann Whitney pour les variables quantitatives sur échantillons indépendants. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

4. RÉSULTATS

4.1. Caractéristiques des souches

Une collection de 250 souches a été constituée. Pour quelques souches, le test de pureté était contaminé. Pour d'autres, il y a eu absence de croissance bactérienne dans la plaque Sensititre®. Au total, 237 souches hospitalières et 2 souches ATCC ont été incluses dans l'étude.

Les souches venaient principalement du CH de Valenciennes. La majorité des souches appartenait au genre *Staphylococcus*. Les espèces *S. aureus* et *S. epidermidis* étaient représentées en proportions équivalentes et, pour chacune d'elles, il y avait approximativement autant de souches sensibles à la Méricilline que de souches résistantes à la Méricilline (Tableau 13).

CH \ Bactérie	SASM	SARM	SESM	SERM	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	TOTAL
Valenciennes	49	34	40	45	20	15	203
Roubaix	0	10	0	3	0	0	13
Béthune	0	8	0	3	0	0	11
Tourcoing	0	6	0	4	0	0	10
TOTAL	49	58	40	55	20	15	237

Tableau 13 : Répartition des 237 souches par centre hospitalier, espèce bactérienne et phénotype

Ces 237 souches provenaient de 231 patients, à savoir 91 femmes et 140 hommes, âgés de 9 jours à 98 ans (médiane : 70 ans) et hospitalisés principalement dans des services de médecine et de chirurgie (Figure 38).

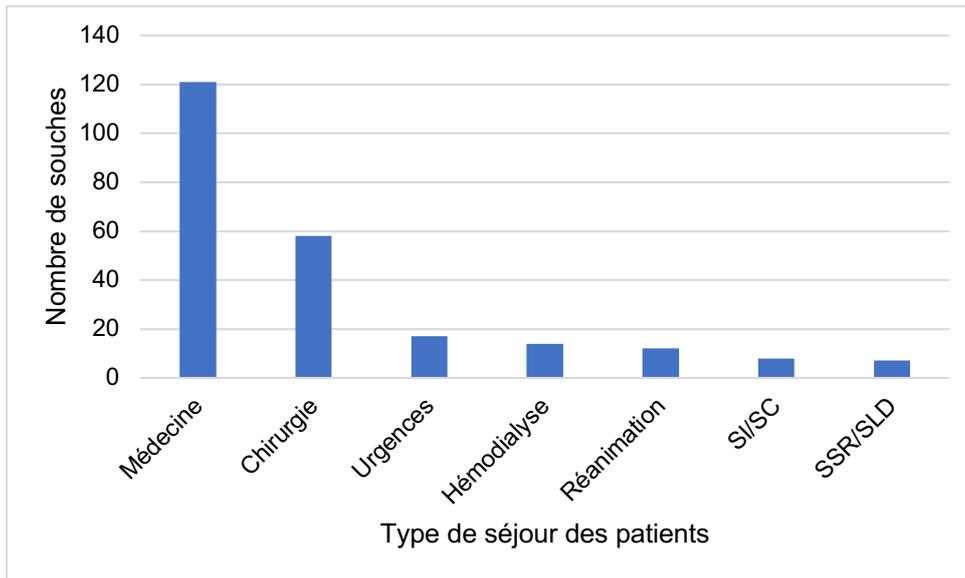


Figure 38 : Répartition des 237 souches selon le type de séjour des patients

Ces souches ont été isolées majoritairement d'hémocultures mais aussi de prélèvements ostéo-articulaires, à type de biopsies osseuses et de liquides articulaires, et également de prélèvements de la peau et des tissus mous tel que des biopsies, des pus superficiels et des pus profonds (Figure 39).

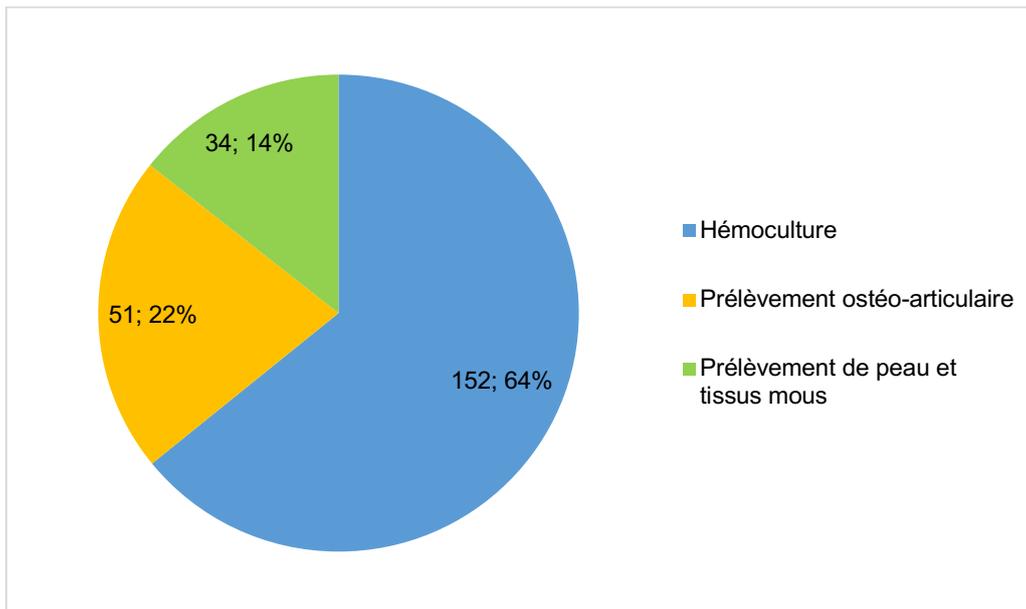


Figure 39 : Répartition des 237 souches selon la nature du prélèvement

4.2. Résultats obtenus avec la technique Sensititre®

4.2.1. Résultats bruts

Pour les 107 souches de *S. aureus*, les CMI de la Dalbavancine sont comprises entre 0,008 et 0,06 mg/L. 73,8% de ces souches ont une CMI Dalbavancine à 0,03 mg/L (Figure 40).

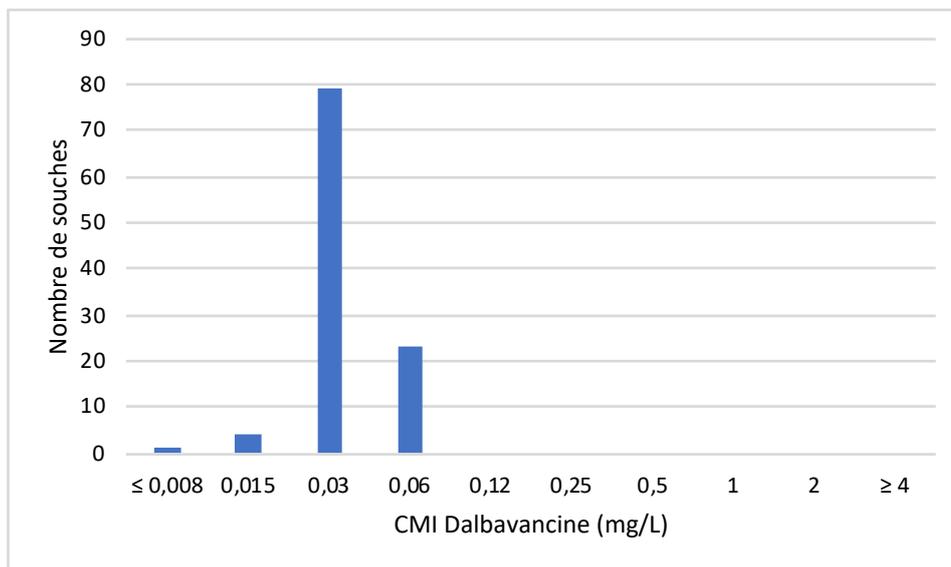
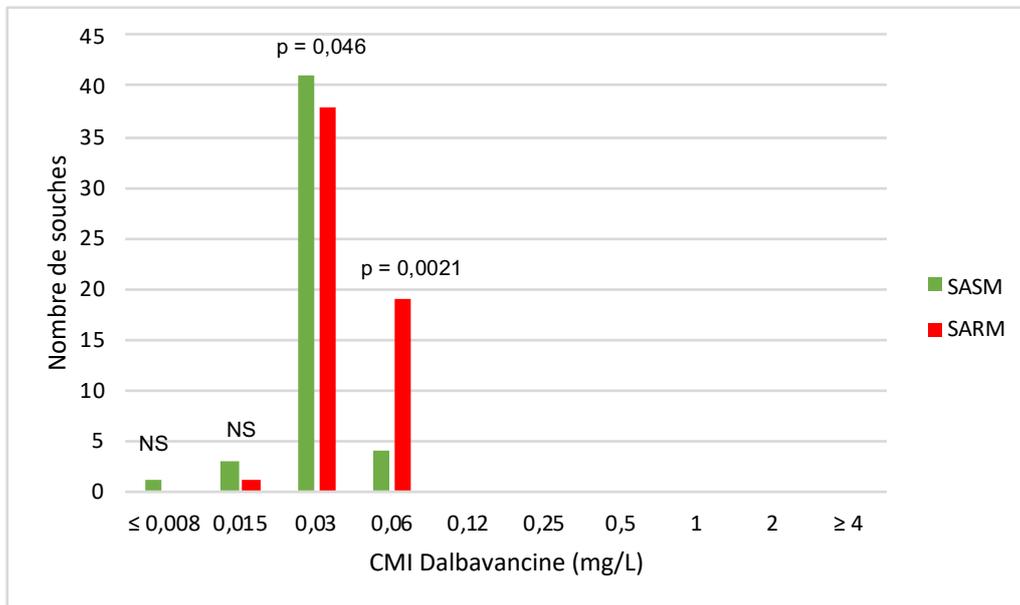


Figure 40 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de *S. aureus* par méthode Sensititre®

Pour les 49 souches de SASM, les CMI de la Dalbavancine sont comprises entre 0,008 et 0,06 mg/L. 83,7% de ces souches ont une CMI Dalbavancine à 0,03 mg/L. Pour les 58 souches de SARM, les CMI de la Dalbavancine sont comprises entre 0,015 et 0,06 mg/L. 65,5% de ces souches ont une CMI Dalbavancine à 0,03 mg/L. Par ailleurs, il y a significativement plus de souches de SASM qui ont une CMI Dalbavancine à 0,03 mg/L que de souches de SARM ($p = 0.046$) et plus de souches de SARM qui ont une CMI Dalbavancine à 0,06 mg/L que de souches de SASM ($p = 0.0021$) (Figure 41).



NS : Non Significatif

Figure 41 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de SASM et SARM par méthode Sensititre®

Pour les 95 souches de *S. epidermidis*, les CMI de la Dalbavancine sont comprises entre 0,008 et 0,12 mg/L. 63,2% de ces souches ont une CMI Dalbavancine à 0,03 mg/L (Figure 42).

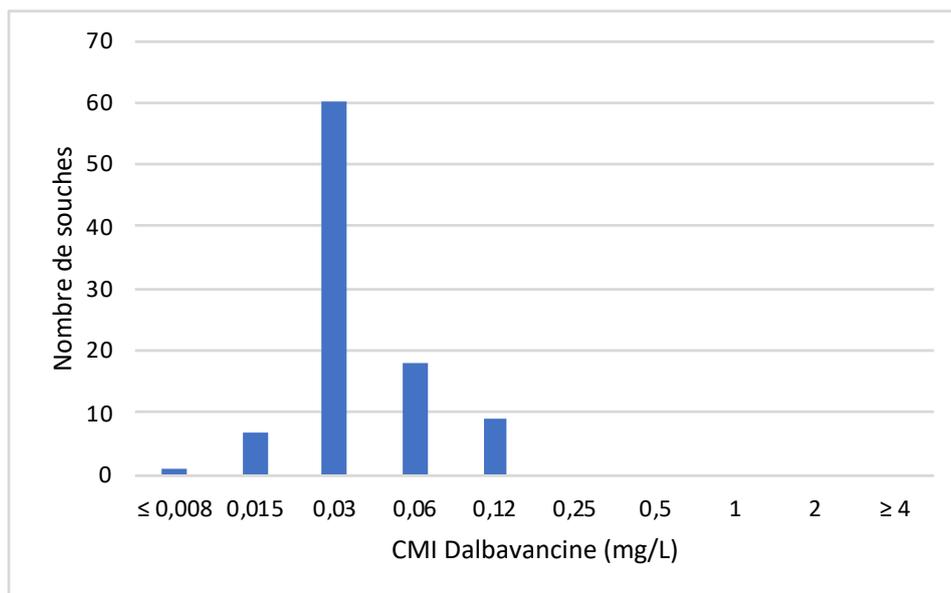
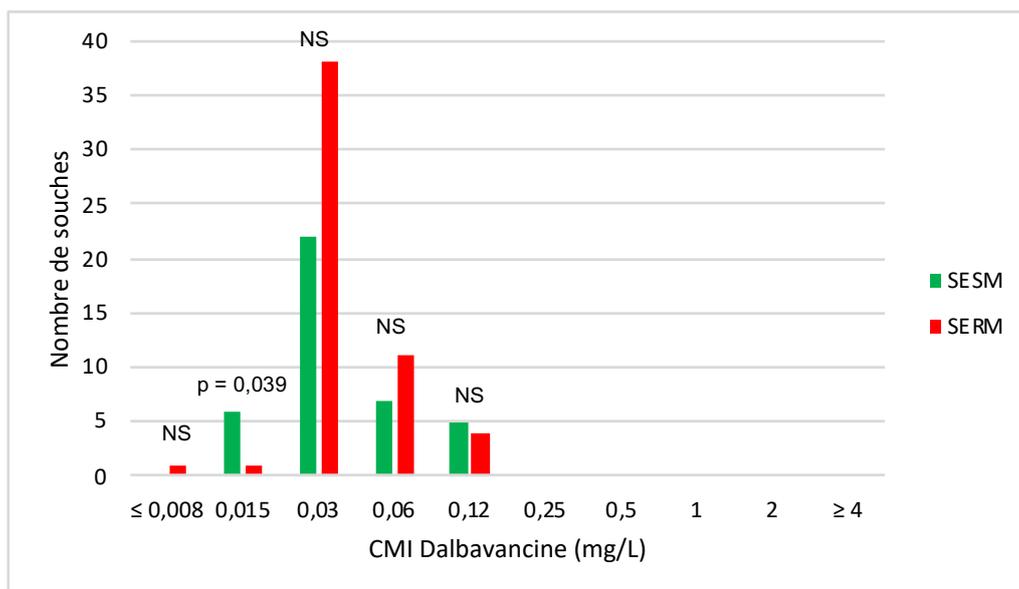


Figure 42 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de *S. epidermidis* par méthode Sensititre®

Pour les 40 souches de SESM, les CMI de la Dalbavancine sont comprises entre 0,015 et 0,12 mg/L. 55% de ces souches ont une CMI Dalbavancine à 0,03 mg/L. Pour les 55 souches de SERM, les CMI de la Dalbavancine sont comprises entre 0,008 et 0,12 mg/L. 69,1% de ces souches ont une CMI Dalbavancine à 0,03 mg/L.

Par ailleurs, il y a significativement plus de souches de SESM qui ont une CMI Dalbavancine à 0,015 mg/L que de souches de SERM ($p = 0.039$) (Figure 43).



NS : Non Significatif

Figure 43 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de SESM et SERM par méthode Sensititre®

Pour les 20 souches d'*E. faecalis*, les CMI de la Dalbavancine sont comprises entre 0,008 et 0,06 mg/L. 70% de ces souches ont une CMI Dalbavancine à 0,03 mg/L (Figure 44).

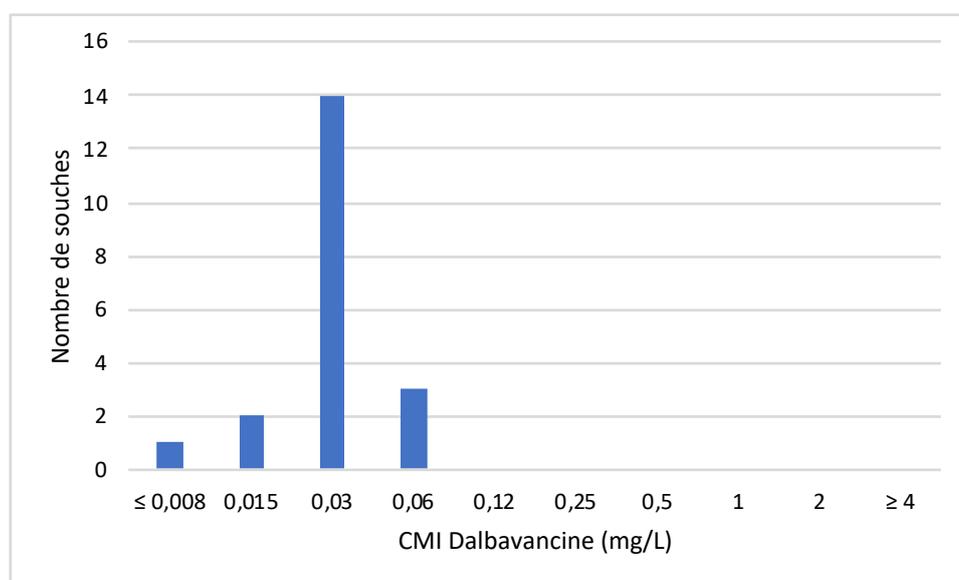


Figure 44 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches d'*E. faecalis* par méthode Sensititre®

Pour les 15 souches d'*E. faecium*, les CMI de la Dalbavancine sont comprises entre 0,03 et ≥ 4 mg/L. 46,7% de ces souches ont une CMI Dalbavancine à 0,06 mg/L. La souche qui a une CMI Dalbavancine ≥ 4 mg/L est porteuse du gène de résistance *VanA* (Figure 45).

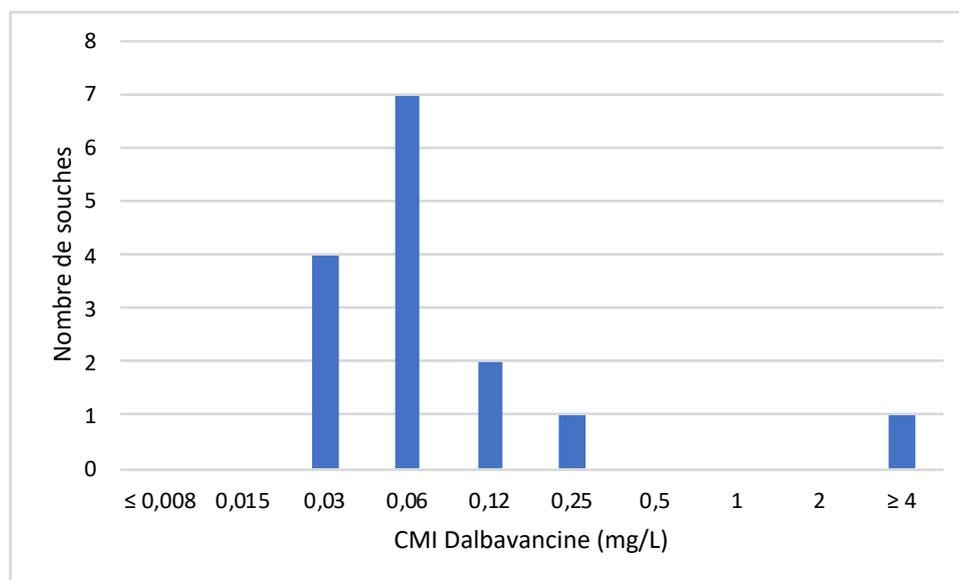


Figure 45 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches d'*E. faecium* par méthode Sensititre®

De la même façon que pour la Dalbavancine, les résultats bruts des CMI Oritavancine, Télavancine et Vancomycine, obtenus par la méthode Sensititre®, ont été exploités par espèce bactérienne et par phénotype : *S. aureus*, *S. aureus* méti-S et méti-R, *S. epidermidis*, *S. epidermidis* méti-S et méti-R, *E. faecalis* et *E. faecium*. Les distributions des CMI Oritavancine, Télavancine et Vancomycine sont présentées en Annexes 1, 2 et 3 respectivement.

4.2.2. Détermination des CMI 50 et CMI 90 et du taux de sensibilité

Concernant la Dalbavancine, il n'y a pas de différence de CMI 50 et 90 entre *S. aureus* et *S. epidermidis* alors qu'il y en a une entre *E. faecalis* et *E. faecium*. En effet, la Dalbavancine agit à des CMI plus basses sur *E. faecalis* que sur *E. faecium*. Donc, l'activité de la Dalbavancine n'est pas liée à l'espèce bactérienne pour les staphylocoques mais l'est pour les entérocoques (Tableau 14).

Pour toutes les espèces bactériennes étudiées, les CMI 50 et 90 des Lipoglycopeptides sont nettement inférieures à celles de la Vancomycine.

Les CMI 50 et 90 de la Dalbavancine sont inférieures ou égales à celles de l'Oritavancine et de la Télavancine pour toutes les souches de staphylocoques sauf pour les SESM qui ont une CMI 90 Dalbavancine supérieure à celle de l'Oritavancine et de la Télavancine.

Les CMI 50 et 90 de la Dalbavancine sont supérieures à celles de l'Oritavancine pour toutes les souches d'entérocoques, sont inférieures à celles de la Télavancine pour les souches d'*E. faecalis* et supérieures à celles de la Télavancine pour les souches d'*E. faecium* (Tableau 14).

	Dalbavancine		Oritavancine		Télavancine		Vancomycine	
	CMI 50 (mg/L)	CMI 90 (mg/L)						
<i>S. aureus</i>	0,03	0,06	0,03	0,12	0,06	0,06	1	1
SASM	0,03	0,03	0,03	0,25	0,06	0,06	1	1
SARM	0,03	0,06	0,03	0,12	0,06	0,06	1	1
<i>S. epidermidis</i>	0,03	0,06	0,03	0,12	0,06	0,06	2	2
SESM	0,03	0,12	0,03	0,06	0,06	0,06	1	2
SERM	0,03	0,06	0,03	0,12	0,06	0,06	2	2
<i>E. faecalis</i>	0,03	0,06	0,015	0,03	0,12	0,25	1	1
<i>E. faecium</i>	0,06	0,25	0,008	0,03	0,03	0,06	1	2

Tableau 14 : CMI 50 et CMI 90 (mg/L) des Lipoglycopeptides et de la Vancomycine par espèce bactérienne et phénotype

Toutes les souches étudiées sont sensibles à la Dalbavancine, à l'exception d'une souche d'*E. faecium* porteuse du gène de résistance *VanA* (Tableau 15).

En particulier, les souches de staphylocoques résistantes à la Teicoplanine, à la Daptomycine ou au Linézolide restent sensibles à la Dalbavancine, tout comme la souche d'*E. faecium* résistante au Linézolide. Par contre, la souche d'*E. faecium* résistante à la Vancomycine et à la Teicoplanine, par acquisition du gène de résistance *VanA*, et à la Daptomycine est également résistante à la Dalbavancine (Tableau 16).

Pour toutes les espèces bactériennes et phénotypes, aucune différence significative de sensibilité n'a été observée entre la Dalbavancine et les trois autres antibiotiques, à l'exception des souches de *S. aureus* et des souches de SASM plus précisément qui étaient significativement plus sensibles à la Dalbavancine qu'à l'Oritavancine (Tableau 15).

	Nombre de souches	Dalbavancine Taux de sensibilité (%)	Oritavancine Taux de sensibilité (%)	Dalbavancine vs Oritavancine	Télavancine Taux de sensibilité (%)	Dalbavancine vs Télavancine	Vancomycine Taux de sensibilité (%)	Dalbavancine vs Vancomycine
<i>S. aureus</i>	107	100	91,6	p = 0,0033	/	/	100	NS (p = 1)
SASM	49	100	87,8	p = 0,027	/	/	100	NS (p = 1)
SARM	58	100	94,8	NS (p = 0,24)	100	NS (p = 1)	100	NS (p = 1)
<i>S. epidermidis</i>	95	100	95,8	NS (p = 0,12)	/	/	97,9	NS (p = 0,5)
SESM	40	100	97,5	NS (p = 1)	/	/	97,5	NS (p = 1)
SERM	55	100	94,5	NS (p = 0,24)	/	/	98,2	NS (p = 1)
<i>E. faecalis</i>	20	100	100	NS (p = 1)	/	/	100	NS (p = 1)
<i>E. faecium</i>	15	93,3	100	NS (p = 1)	/	/	93,3	NS (p = 1)

NS : Non Significatif

Tableau 15 : Taux de sensibilité (%) aux Lipoglycopeptides et à la Vancomycine par espèce bactérienne et phénotype et comparaison statistique

	Nombre de souches	CMI Dalbavancine (mg/L) par méthode Sensititre	Taux de sensibilité à la Dalbavancine (%)
SARM résistant à la Teicoplanine	1	0,06	100
SARM résistant à la Daptomycine	1	0,06	100
SESM résistant à la Teicoplanine	1	0,03	100
SERM résistant au Linézolide	20	0,03-0,12	100
SERM résistant à la Teicoplanine	7	0,03-0,12	100
<i>E. faecium</i> résistant au Linézolide	1	0,03	100
<i>E. faecium</i> résistant à la Vancomycine et à la Teicoplanine (gène <i>VanA</i>) et à la Daptomycine	1	≥ 4	0

Tableau 16 : CMI (mg/L) et taux de sensibilité (%) à la Dalbavancine des souches avec un phénotype de résistance particulier

Les CMI 50 et 90 de la Dalbavancine par espèce bactérienne et phénotype ont été recalculées en prenant en compte la nature du prélèvement d'où a été isolée chaque souche, à savoir d'une hémoculture, d'un prélèvement ostéo-articulaire ou d'un prélèvement de la peau et des tissus mous (Tableau 17).

	Hémocultures			Prélèvements ostéo-articulaires			Prélèvements peau et tissus mous		
	Nombre de souches	Dalbavancine CMI 50 (mg/L)	Dalbavancine CMI 90 (mg/L)	Nombre de souches	Dalbavancine CMI 50 (mg/L)	Dalbavancine CMI 90 (mg/L)	Nombre de souches	Dalbavancine CMI 50 (mg/L)	Dalbavancine CMI 90 (mg/L)
<i>S. aureus</i>	54	0,03	0,06	27	0,03	0,06	26	0,03	0,03
SASM	18	0,03	0,06	11	0,03	0,03	20	0,03	0,03
SARM	36	0,03	0,06	16	0,03	0,06	6	0,03	0,06
<i>S. epidermidis</i>	79	0,03	0,12	14	0,03	0,06	2	0,03	0,06
SESM	34	0,03	0,12	5	0,015	0,06	1	0,03	0,03
SERM	45	0,03	0,06	9	0,03	0,12	1	0,06	0,06
<i>E. faecalis</i>	6	0,03	0,06	10	0,03	0,03	4	0,03	0,03
<i>E. faecium</i>	13	0,06	0,25	0	/	/	2	0,03	0,06

Tableau 17 : CMI 50 et CMI 90 (mg/L) de la Dalbavancine par espèce bactérienne et phénotype selon la nature du prélèvement

Aucune différence significative dans les distributions des CMI Dalbavancine par espèce bactérienne et phénotype n'a été observée entre les souches isolées d'hémocultures, de prélèvements ostéo-articulaires et de prélèvements de la peau et des tissus mous, à l'exception des souches de *S. aureus* qui ont des CMI 90 Dalbavancine plus élevées d'une dilution lorsqu'elles sont isolées d'hémocultures que de prélèvements de la peau et des tissus mous (Tableau 18).

	Hémocultures vs Prélèvements ostéo-articulaires	Hémocultures vs Prélèvements peau et tissus mous	Prélèvements ostéo-articulaires vs Prélèvements peau et tissus mous
<i>S. aureus</i>	NS (p = 0,46)	p = 0,015	NS (p = 0,065)
SASM	NS (p = 0,43)	NS (p = 0,16)	NS (p = 0,46)
SARM	NS (p = 0,85)	NS (p = 0,44)	NS (p = 0,53)
<i>S. epidermidis</i>	NS (p = 0,46)	NS (p = 0,58)	NS (p = 0,55)
SESM	NS (p = 0,21)	NS (p = 0,73)	NS (p = 1)
SERM	NS (p = 0,99)	NS (p = 0,19)	NS (p = 0,28)
<i>E. faecalis</i>	NS (p = 0,64)	NS (p = 0,47)	NS (p = 0,43)
<i>E. faecium</i>	/	NS (p = 0,37)	/

NS : Non Significatif

Tableau 18 : Comparaison statistique des distributions des CMI Dalbavancine par espèce bactérienne et phénotype selon la nature du prélèvement

4.3. Résultats obtenus avec la technique des bandelettes

Pour les 64 souches de *S. aureus*, les CMI de la Dalbavancine sont comprises entre 0,004 et 0,125 mg/L. 48,4% de ces souches ont une CMI Dalbavancine à 0,047 mg/L (Figure 46).

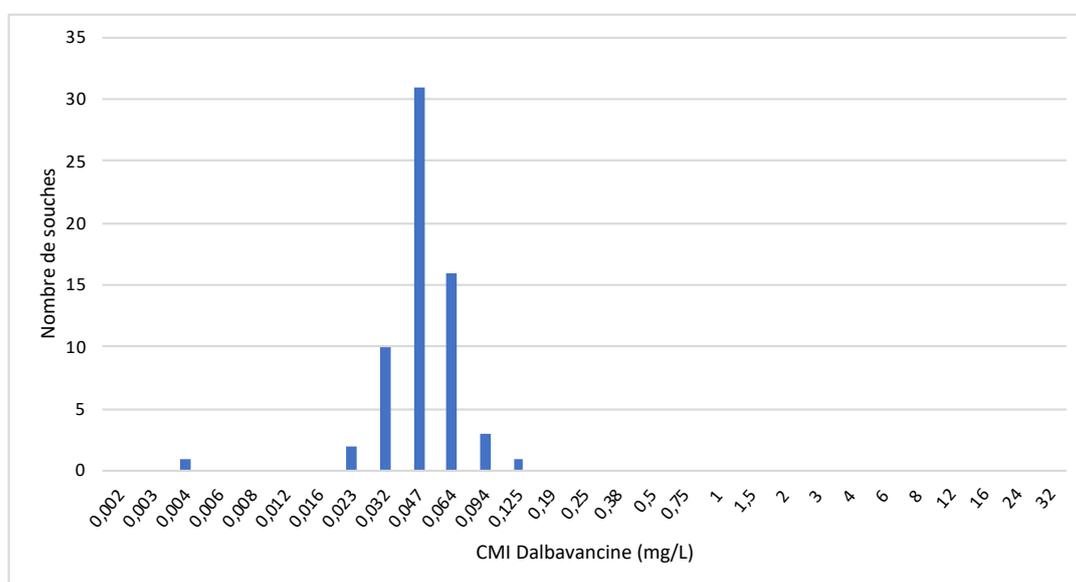
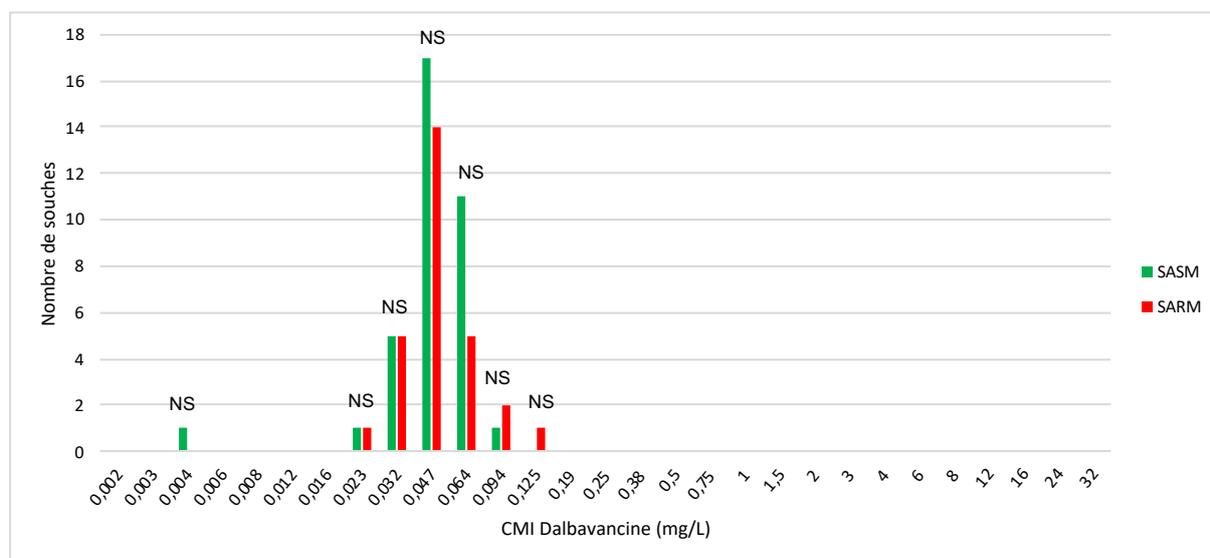


Figure 46 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de *S. aureus* par méthode des bandelettes

Pour les 36 souches de SASM, les CMI de la Dalbavancine sont comprises entre 0,004 et 0,094 mg/L. 47,2% de ces souches ont une CMI Dalbavancine à 0,047 mg/L. Pour les 28 souches de SARM, les CMI de la Dalbavancine sont comprises entre 0,023 et 0,125 mg/L. 50% de ces souches ont une CMI Dalbavancine à 0,047 mg/L (Figure 47).



NS : Non Significatif

Figure 47 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de SASM et SARM par méthode des bandelettes

Pour les 57 souches de *S. epidermidis*, les CMI de la Dalbavancine sont comprises entre 0,012 et 0,125 mg/L. 24,6% de ces souches ont une CMI Dalbavancine à 0.032 mg/L et autant ont une CMI Dalbavancine à 0,047 mg/L (Figure 48).

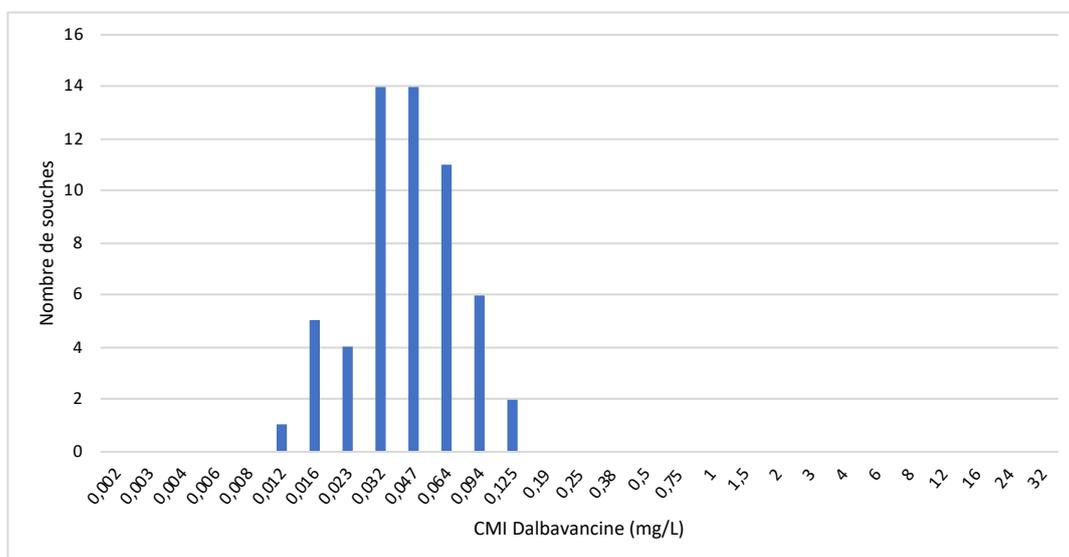
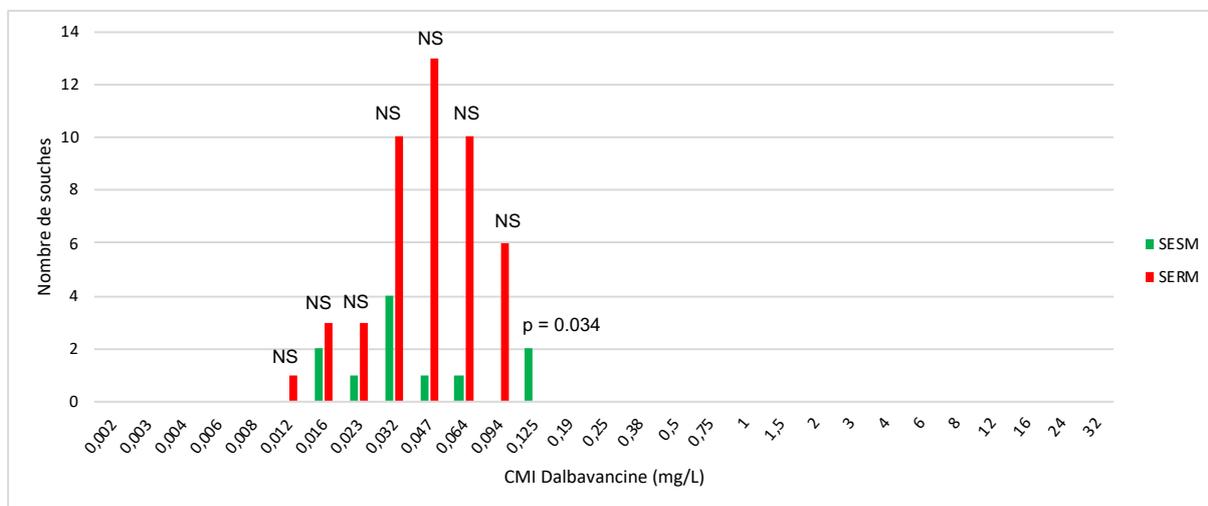


Figure 48 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de *S. epidermidis* par méthode des bandelettes

Pour les 11 souches de SESM, les CMI de la Dalbavancine sont comprises entre 0,016 et 0,125 mg/L. 36,4% de ces souches ont une CMI Dalbavancine à 0,032 mg/L. Pour les 46 souches de SERM, les CMI de la Dalbavancine sont comprises entre 0,012 et 0,094 mg/L. 28.3% de ces souches ont une CMI Dalbavancine à 0,047 mg/L. Par ailleurs, il y a significativement plus de souches de SESM qui ont une CMI Dalbavancine à 0,125 mg/L que de souches de SERM ($p = 0.034$) (Figure 49).



NS : Non Significatif

Figure 49 : Distribution des CMI Dalbavancine des souches de SESM et SERM par méthode des bandelettes

Toutes les souches étudiées sont sensibles à la Dalbavancine (Tableau 19).

	Nombre de souches	Dalbavancine		
		CMI 50 (mg/L)	CMI 90 (mg/L)	Taux de sensibilité (%)
<i>S. aureus</i>	64	0,047	0,064	100
SASM	36	0,047	0,064	100
SARM	28	0,047	0,094	100
<i>S. epidermidis</i>	57	0,047	0,094	100
SESM	11	0,032	0,125	100
SERM	46	0,047	0,094	100

Tableau 19 : CMI 50 et CMI 90 (mg/L) de la Dalbavancine par espèce bactérienne et phénotype et taux de sensibilité (%)

4.4. Comparaison des résultats obtenus par les deux techniques

La méthode Sensititre® teste trois fois moins de concentrations de Dalbavancine que la méthode des bandelettes (Tableau 20).

Concentrations de Dalbavancine (mg/L) testées par la méthode des bandelettes	0,002	0,003	0,004	0,006	0,008	0,012	0,016	0,023	0,032	0,047
Concentrations de Dalbavancine (mg/L) testées par la méthode Sensititre	-	-	-	-	0,008	-	0,015	-	0,03	-

Concentrations de Dalbavancine (mg/L) testées par la méthode des bandelettes	0,064	0,094	0,125	0,19	0,25	0,38	0,5	0,75	1	1,5
Concentrations de Dalbavancine (mg/L) testées par la méthode Sensititre	0,06	-	0,12	-	0,25	-	0,5	-	1	-

Concentrations de Dalbavancine (mg/L) testées par la méthode des bandelettes	2	3	4	6	8	12	16	24	32
Concentrations de Dalbavancine (mg/L) testées par la méthode Sensititre	2	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau 20 : Concentrations de Dalbavancine (mg/L) testées par la méthode des bandelettes et par la méthode Sensititre®

La méthode Sensititre® donne, pour 75% des souches de staphylocoques testées, une valeur de CMI Dalbavancine égale à 0,03 mg/L tandis que la méthode des bandelettes fournit des résultats de CMI Dalbavancine plus dispersés. De plus, la méthode des bandelettes donne des résultats de CMI Dalbavancine significativement plus élevés que la méthode Sensititre® ($p = 5,8.10^{-8}$) (Figure 50).

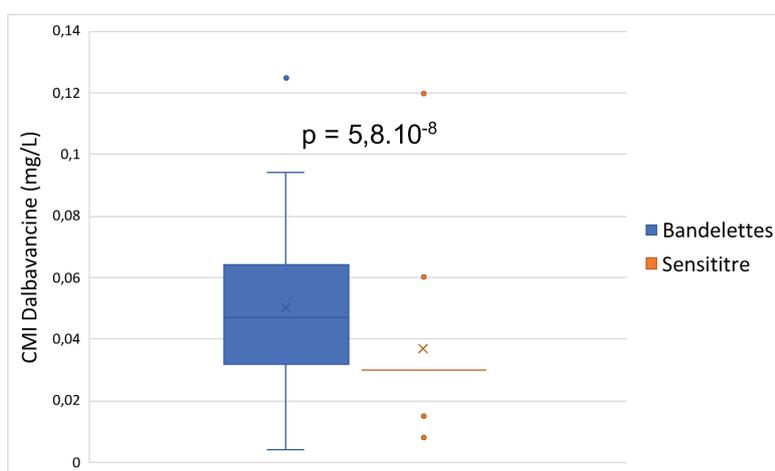


Figure 50 : CMI Dalbavancine (mg/L) obtenues par méthode des bandelettes et par méthode Sensititre®

Néanmoins, aucune discordance n'a été observée entre les deux méthodes dans la catégorisation clinique des souches.

5. DISCUSSION

5.1. Intérêts et limites de l'étude

5.1.1. Intérêts

Dans la littérature, les études sont souvent menées sur de grandes collections de souches provenant de nombreux pays et ayant été isolées de prélèvements de natures diverses sans qu'elles soient forcément cliniquement significatives (24,32). Au contraire, dans notre étude, nous avons ciblé des souches de staphylocoques et d'entérocoques avec une réelle significativité clinique, c'est-à-dire que le choix des souches s'est porté sur des bactéries qui étaient de véritables pathogènes, responsables de bactériémies, d'infections ostéo-articulaires et d'infections de la peau et des tissus mous, ces différentes situations cliniques étant potentiellement en lien avec les indications de la Dalbavancine.

Parmi les souches étudiées, divers phénotypes de résistance étaient représentés avec des souches de staphylocoques résistantes à la Méricilline et des souches résistantes à la Vancomycine, à la Teicoplanine, au Linézolide ou à la Daptomycine.

De plus, il s'agit d'une étude locale, effectuée sur des souches provenant de différents centres hospitaliers de la région Nord-Pas-de-Calais. Cela nous permet de disposer au temps $t = 0$ de données régionales sur la sensibilité des staphylocoques et des entérocoques à la Dalbavancine alors que la molécule n'est encore que peu utilisée. Ces données peuvent être utiles pour les commissions des anti-infectieux.

Pour ce travail, les CMI de la Dalbavancine ont été déterminées par la technique de référence, qui est la microdilution en milieu liquide, à l'aide du système Sensititre® (Thermo Scientific). Ce système fournit des résultats de CMI réels, non extrapolés, et fiables, ce qui est essentiel pour évaluer l'efficacité du traitement antibiotique.

Il nous a paru intéressant de comparer cette technique à la méthode des bandelettes qui est la plus utilisée dans les laboratoires de microbiologie pour déterminer une CMI Dalbavancine mais pour laquelle il existe des réserves vis-à-vis des souches de staphylocoques, si l'on raisonne par analogie aux Glycopeptides.

5.1.2. Limites

Le budget alloué pour notre étude nous a permis de tester l'activité de la Dalbavancine sur 237 souches cliniques. Même si ce nombre de souches tout de même significatif nous permet d'avoir une certaine idée de l'activité de la Dalbavancine sur les staphylocoques et les entérocoques, nous aurions souhaité tester cette molécule sur davantage de souches pour donner encore plus de puissance à notre étude.

Par ailleurs, dans notre collection de 237 souches, tous les phénotypes de résistance n'étaient pas ou peu représentés. Notamment, nous n'avons pas pu inclure de staphylocoque résistant à la Vancomycine ni de *S. aureus* résistant au Linézolide. Par ailleurs, seulement une souche de *S. aureus* résistante à la Teicoplanine, une souche de *S. aureus* résistante à la Daptomycine et une souche d'entérocoque résistante aux Glycopeptides ont été incluses. Or, c'est entre autres sur de telles souches que la Dalbavancine présente un intérêt.

5.2. Activité de la Dalbavancine

5.2.1. Comparaison de nos résultats à la littérature

Nous allons comparer nos résultats de CMI Dalbavancine obtenus par la technique Sensititre® aux données de la littérature par espèce bactérienne et phénotype.

Sur les souches de SASM, les CMI 50 et 90 Dalbavancine sont toutes deux de 0,03 mg/L dans notre étude tout comme dans l'étude de Pfaller *et al.* de 2018 (34). Par contre, dans la majorité des publications, les CMI 50 et 90 sont supérieures d'une ou deux dilutions (25–33,35).

Sur les souches de SARM, les CMI 50 et 90 Dalbavancine sont de 0,03 et 0,06 mg/L respectivement dans notre étude alors qu'elles sont majoritairement de 0,06 mg/L dans la littérature (24–36). Parmi ces souches, l'une résistante à la Teicoplanine et l'autre à la Daptomycine ont une CMI Dalbavancine de 0,06 mg/L, correspondant aux CMI 50 retrouvées dans deux publications (24,37).

Sur les souches de SESM, les CMI 50 et 90 Dalbavancine sont de 0,03 et 0,12 mg/L respectivement et, sur les souches de SERM, les CMI 50 et 90 Dalbavancine sont de 0,03 et 0,06 mg/L respectivement dans notre étude. Ces résultats sont proches de ceux obtenus par Karlowsky *et al.* en 2011, à savoir des CMI 50 \leq 0,03 mg/L et des CMI 90 de 0,06 mg/L à la fois pour les SESM et les SERM (29). Par contre, pour les souches de *S. epidermidis* de notre étude présentant une résistance à la Teicoplanine ou au Linézolide, nous n'avons pas pu comparer leurs CMI 50 et 90 Dalbavancine aux données de la littérature car ces dernières portent sur les SCN en général.

Nous pouvons noter que, chez *S. aureus* et *S. epidermidis*, l'activité de la Dalbavancine n'est pas influencée par l'espèce bactérienne ni par la méticillino-résistance. Par contre, d'une manière plus générale, les CMI 50 Dalbavancine vis-à-vis des SCN sont plus faibles comparé à *S. aureus*.

Sur les souches d'*E. faecalis* sensibles à la Vancomycine, les CMI 50 et 90 Dalbavancine sont de 0,03 et 0,06 mg/L respectivement dans notre étude. Ces résultats sont identiques à ceux des études portant sur de telles souches (27,31,32,34).

Sur les souches d'*E. faecium* sensibles à la Vancomycine, les CMI 50 et 90 Dalbavancine sont de 0,06 et 0,12 mg/L respectivement dans notre étude ainsi que dans la littérature (27,31,32,34). Sur les souches d'*E. faecium* résistantes à la Vancomycine porteuses du gène de résistance *VanA*, la seule souche de notre étude a une CMI Dalbavancine \geq 4 mg/L et, dans les publications, de telles souches ont des CMI 50 et 90 Dalbavancine > 2 ou > 4 mg/L (32,34).

Même si les CMI Dalbavancine semblent plus élevées sur *E. faecium* que sur *E. faecalis*, il existe des *E. faecium* avec des CMI basses et des *E. faecalis* avec des CMI élevées. En fait, il semblerait que l'activité de la Dalbavancine soit impactée par la présence d'un gène de résistance et de son type (*VanA* ou *VanB*) et non par l'espèce d'entérocoque (32,34).

De façon générale, nos résultats de CMI Dalbavancine sont en accord avec ceux de la littérature concernant les staphylocoques et les entérocoques.

5.2.2. Comparaison à l'Oritavancine et à la Télavancine

Dans notre étude, en plus de la Dalbavancine, nous avons aussi pu tester l'activité des deux autres Lipoglycopeptides que sont l'Oritavancine et la Télavancine sur nos 237 souches.

Sur les souches de staphylocoques, l'activité de la Dalbavancine est globalement comparable à celle des deux autres molécules.

Par contre, sur les souches d'entérocoques, nous avons constaté des différences d'activité entre les trois Lipoglycopeptides.

Sur les souches d'*E. faecalis*, l'Oritavancine agit à des CMI plus basses que la Dalbavancine, qui elle-même agit à des CMI plus basses que la Télavancine.

Sur les souches d'*E. faecium*, l'Oritavancine agit à des CMI plus basses que la Télavancine, qui elle-même agit à des CMI plus basses que la Dalbavancine. Notons que seule l'Oritavancine est active sur la souche d'*E. faecium* porteuse du gène de résistance *VanA*, possiblement grâce à son 2^{ème} mécanisme d'action qui est l'inhibition directe de la transglycosylation du peptidoglycane (82).

Ces résultats semblent indiquer que l'Oritavancine, qui va arriver prochainement dans l'arsenal thérapeutique, est le Lipoglycopeptide possédant la meilleure activité sur les entérocoques.

5.3. Intérêt de disposer de CMI et de dosages de la Dalbavancine dans certaines situations cliniques

Particulièrement lors de l'utilisation de la Dalbavancine dans des indications hors AMM, il est essentiel de respecter l'objectif PK/PD défini pour cette molécule, à savoir un ratio fAUC/CMI qui doit être supérieur à 300 pour les staphylocoques et les entérocoques, ce ratio étant le meilleur marqueur prédictif de l'efficacité de la Dalbavancine.

Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire d'avoir une valeur exacte de la CMI Dalbavancine. Il est donc indispensable de disposer d'une méthode de détermination fiable de la CMI Dalbavancine au laboratoire.

Toujours dans le but d'atteindre cet objectif, il est nécessaire de connaître la valeur de la fAUC qui sera obtenue par extrapolation à partir de la concentration sérique

résiduelle de Dalbavancine. C'est pourquoi différents centres en France, dont le CHRU de Lille, ont mis au point une méthode de dosage de la molécule.

Les cliniciens ont donc besoin d'une CMI Dalbavancine fiable et d'un dosage sanguin de la molécule pour ajuster au mieux l'intervalle entre deux injections.

5.4. Dalbavancine et utilisations cliniques

La Dalbavancine est un antibiotique qui commence à être utilisé en thérapeutique.

Alors que cette molécule est très efficace et présente un bon profil de tolérance, elle n'a l'AMM que pour le traitement des IBAPTM chez l'adulte, indication dans laquelle elle n'apporte aucune amélioration par rapport à la Vancomycine (ASMR V) et ne constitue donc qu'une 3^{ème} ou 4^{ème} ligne de traitement.

Par contre, cette molécule est largement utilisée dans des indications hors AMM, principalement pour le traitement des endocardites infectieuses et des infections ostéo-articulaires, sans qu'il n'y ait encore de consensus concernant les schémas posologiques à utiliser. Des données complémentaires sont nécessaires pour élargir l'AMM à ces indications.

Outre notamment son utilisation en cas d'échec ou de mauvaise tolérance de l'antibiothérapie précédente ou en cas de germe résistant, une autre raison conduisant à utiliser la Dalbavancine en thérapeutique est qu'elle offre une prise en charge en ambulatoire des patients grâce à sa longue demi-vie, améliorant ainsi leur qualité de vie. De ce fait, bien qu'étant un médicament coûteux, son utilisation a été rapportée comme étant très rentable en raison de la sortie plus précoce des patients entraînant une réduction des coûts d'hospitalisation (83).

Certes la longue demi-vie de la Dalbavancine est un atout, mais se pose la question de son impact en terme de tolérance et de résistance.

En effet, s'il survient un effet indésirable sous Dalbavancine, se pose le problème de sa persistance dans l'organisme, d'autant plus que cette molécule volumineuse n'est pas dialysable.

Par ailleurs, Nord *et al.* ont démontré que la Dalbavancine n'a pas d'effet écologique majeur sur le microbiote intestinal (52).

5.5. Aspects techniques

Lors de la comparaison des deux techniques de détermination de la CMI Dalbavancine, il est ressorti que la méthode des bandelettes donnait des résultats de CMI significativement plus élevés que la méthode Sensititre® mais il n'a pas été constaté de discordance dans la catégorisation clinique des souches. Cependant, étant donné qu'aucune des souches de staphylocoques testées n'avait une CMI Dalbavancine élevée, nous ne pouvons conclure qu'à une corrélation à la marge entre ces deux techniques. En effet, nous ne pouvons pas présager de la performance des bandelettes pour des souches avec des CMI élevées.

La technique Sensititre® est certes une bonne technique pour la détermination des CMI Dalbavancine mais elle est assez coûteuse car elle nécessite des kits et des équipements adaptés, à savoir au moins des bouillons MH, des plaques Sensititre® et un lecteur de plaques Vizion™ couplé à un ordinateur équipé du logiciel SWIN™. Par ailleurs, les plaques Sensititre® testent un panel d'antibiotiques et sont donc mal adaptées pour déterminer la seule CMI Dalbavancine. De plus, la société Thermo Scientific qui commercialise cette technique étant une multinationale américaine, cela peut poser des problèmes en matière d'approvisionnement.

D'autre part, nous avons rencontré quelques difficultés dans la lecture des plaques. En effet, les plaques ont été lues manuellement, par observation visuelle de la croissance bactérienne qui prend la forme d'un dépôt au fond du puits. Dans certains cas, quand un micro-dépôt était présent au fond du puits, nous pouvions hésiter à une dilution près pour la détermination de la CMI Dalbavancine. La lecture des plaques est donc opérateur-dépendant. Ainsi, quand la CMI est proche du seuil d'interprétation clinique, cela nécessiterait de répéter le test mais, en pratique, nous n'avons pas pu le faire car nous disposions d'un nombre limité de plaques et, dans le doute, c'est la valeur supérieure de CMI qui a été rendue. Une autre solution serait de recourir à un système automatisé de lecture basé sur de la fluorescence.

Une alternative intéressante pour la détermination de la CMI Dalbavancine serait d'avoir recours au système UMIC®. À l'heure actuelle, cette technique est en développement mais il y a des difficultés de mise au point.

Au total, en France, peu de laboratoires de microbiologie sont capables de rendre une CMI Dalbavancine fiable, le système Sensititre® utilisant la méthode de référence étant peu répandu.

CONCLUSION ET PERSPECTIVE

La Dalbavancine est le premier antibiotique de la famille des Lipoglycopeptides disponible en milieu hospitalier. Elle va être rejointe par l'Oritavancine prochainement et par la Télavancine probablement par la suite. Ces molécules concurrentes devront chacune trouver leur place en thérapeutique.

La Dalbavancine est une molécule bien tolérée et très efficace sur les cocci à Gram positif, y compris sur des souches résistantes à d'autres antibiotiques. D'ailleurs, dans notre étude, toutes les souches de staphylocoques et d'entérocoques testées y étaient sensibles, sauf une souche d'*E. faecium* porteuse du gène de résistance *VanA*. En thérapeutique, cette molécule a un positionnement ambigu car, même si elle est indiquée pour le traitement des IBAPTM, elle est surtout utilisée dans le traitement des infections ostéo-articulaires et des endocardites infectieuses. Son originalité réside dans sa longue demi-vie qui permet la prise en charge en ambulatoire des patients, entraînant ainsi une réduction des coûts d'hospitalisation. La Dalbavancine présente donc un avantage médico-économique certain malgré son coût élevé.

Pour conclure, la Dalbavancine est considérée comme une véritable « révolution antibiotique ». C'est une molécule précieuse qu'il ne va pas falloir galvauder. Il est donc important de mener correctement le traitement par Dalbavancine en ne réinjectant une dose que si cela est nécessaire afin d'éviter d'avoir des souches dont les CMI augmentent, comme cela s'est produit avec les Glycopeptides.

L'étude réalisée ici ayant fourni des données régionales à $t = 0$ sur la sensibilité des staphylocoques et des entérocoques à la Dalbavancine, une perspective de travail intéressante serait de renouveler cette étude dans quelques années car l'utilisation de la Dalbavancine en thérapeutique est amenée à s'accroître. D'ailleurs, cela avait déjà été fait au niveau régional pour le Linézolide (études FOCUS 1 et 2 à 8 ans d'intervalle).

BIBLIOGRAPHIE

1. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Rev Antimicrob Resist [Internet]. déc 2014; Disponible sur: amr-review.org
2. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017.
3. Da Cunha M de LRS, Calsolari RAO, Júnior JPA. Detection of enterotoxin and toxic shock syndrome toxin 1 genes in *Staphylococcus*, with emphasis on coagulase-negative staphylococci. Microbiol Immunol. 2007;51(4):381-90.
4. Götz F, Perconti S, Popella P, Werner R, Schlag M. Epidermin and gallidermin: Staphylococcal lantibiotics. Int J Med Microbiol. 1 janv 2014;304(1):63-71.
5. Lai Y, Villaruz AE, Li M, Cha DJ, Sturdevant DE, Otto M. The human anionic antimicrobial peptide dermcidin induces proteolytic defence mechanisms in staphylococci. Mol Microbiol. janv 2007;63(2):497-506.
6. Cheung GYC, Rigby K, Wang R, Queck SY, Braughton KR, Whitney AR, et al. *Staphylococcus epidermidis* Strategies to Avoid Killing by Human Neutrophils. PLoS Pathog [Internet]. 7 oct 2010;6(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951371/>
7. Simons JW, van Kampen MD, Riel S, Götz F, Egmond MR, Verheij HM. Cloning, purification and characterisation of the lipase from *Staphylococcus epidermidis*--comparison of the substrate selectivity with those of other microbial lipases. Eur J Biochem. 1 mai 1998;253(3):675-83.
8. Mehlin C, Headley CM, Klebanoff SJ. An inflammatory polypeptide complex from *Staphylococcus epidermidis*: isolation and characterization. J Exp Med. 15 mars 1999;189(6):907-18.
9. Petrova OE, Sauer K. Escaping the biofilm in more than one way: desorption, detachment or dispersion. Curr Opin Microbiol. avr 2016;30:67-78.
10. Schlegel L, Bouvet A. *Streptococcaceae: Streptococcus, Abiotrophia, Enterococcus, Lactococcus, Aerococcus* et autres genres apparentés. Précis de bactériologie clinique. Editions ESKA; 2000. p 835–90.
11. Willems RJL, Bonten MJM. Glycopeptide-resistant enterococci: deciphering virulence, resistance and epidemicity. Curr Opin Infect Dis. août 2007;20(4):384-90.
12. World Health Organization, éditeur. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. 232 p.
13. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. EARS-Net.
14. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2002. EARS-Net.

15. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2013. EARS-Net.
16. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé : Réseau BMR-Raisin, France, Résultats 2017. Octobre 2019 [Internet]; Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/enquetes-etudes/surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-reseau-bmr-raisin-france-resultats-2017>
17. Al Tayyar IA, AL-Zoubi MS, Hussein E, Khudairat S, Sarosiekf K. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of coagulase-negative staphylococci (CoNS) isolated from clinical specimens in Northern of Jordan. *Iran J Microbiol.* déc 2015;7(6):294-301.
18. Bora P, Datta P, Gupta V, Singhal L, Chander J. Characterization and antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from clinical samples. *J Lab Physicians.* déc 2018;10(4):414-9.
19. Infectious Diseases Society of America (IDSA), Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 2011;52 Suppl 5:S397-428.
20. 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.
21. Monographie de produit XYDALBA [Internet]. Disponible sur: https://www.cipherpharma.com/wp-content/uploads/2018/09/Xydalba-PM_Aug_2018_-FR.pdf
22. Bennett JW, Lewis JS, Ellis MW. Dalbavancin in the treatment of complicated skin and soft-tissue infections: a review. *Ther Clin Risk Manag.* févr 2008;4(1):31-40.
23. Leuthner KD, Buechler KA, Kogan D, Saguros A, Lee HS. Clinical efficacy of dalbavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI). *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:931-40.
24. McCurdy SP, Jones RN, Mendes RE, Puttagunta S, Dunne MW. In Vitro Activity of Dalbavancin against Drug-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from a Global Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2015;59(8):5007-9.
25. Mendes RE, Castanheira M, Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Update on dalbavancin activity tested against Gram-positive clinical isolates responsible for documented skin and skin-structure infections in US and European hospitals (2011-13). *J Antimicrob Chemother.* janv 2016;71(1):276-8.
26. Jones RN, Flamm RK, Sader HS. Surveillance of dalbavancin potency and spectrum in the United States (2012). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1 mai 2013;76(1):122-3.

27. Jones RN, Sader HS, Flamm RK. Update of dalbavancin spectrum and potency in the USA: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1 mars 2013;75(3):304-7.
28. Citron DM, Tyrrell KL, Goldstein EJC. Comparative in vitro activities of dalbavancin and seven comparator agents against 41 *Staphylococcus species* cultured from osteomyelitis infections and 18 VISA and hVISA strains. *Diagn Microbiol Infect Dis.* août 2014;79(4):438-40.
29. Karlowsky JA, Adam HJ, Poutanen SM, Hoban DJ, Zhanel GG, Canadian Antimicrobial Resistance Alliance (CARA). In vitro activity of dalbavancin and telavancin against staphylococci and streptococci isolated from patients in Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-2009 study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* mars 2011;69(3):342-7.
30. Goldstein EJC, Citron DM, Warren YA, Tyrrell KL, Merriam CV, Fernandez HT. In Vitro Activities of Dalbavancin and 12 Other Agents against 329 Aerobic and Anaerobic Gram-Positive Isolates Recovered from Diabetic Foot Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2006;50(8):2875-9.
31. Streit JM, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Worldwide assessment of dalbavancin activity and spectrum against over 6,000 clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* févr 2004;48(2):137-43.
32. Biedenbach DJ, Bell JM, Sader HS, Turnidge JD, Jones RN. Activities of dalbavancin against a worldwide collection of 81,673 gram-positive bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2009;53(3):1260-3.
33. Gales AC, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of dalbavancin tested against Gram-positive clinical isolates from Latin American medical centres. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* févr 2005;11(2):95-100.
34. Pfaller MA, Mendes RE, Duncan LR, Flamm RK, Sader HS. Activity of dalbavancin and comparator agents against Gram-positive cocci from clinical infections in the USA and Europe 2015-16. *J Antimicrob Chemother.* 01 2018;73(10):2748-56.
35. Pfaller MA, Flamm RK, Castanheira M, Sader HS, Mendes RE. Dalbavancin in-vitro activity obtained against Gram-positive clinical isolates causing bone and joint infections in US and European hospitals (2011-2016). *Int J Antimicrob Agents.* avr 2018;51(4):608-11.
36. Chong YP, Park S-J, Kim HS, Kim ES, Kim M-N, Kim S-H, et al. In vitro activities of ceftobiprole, dalbavancin, daptomycin, linezolid, and tigecycline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood isolates: stratified analysis by vancomycin MIC. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juill 2012;73(3):264-6.
37. Sader HS, Mendes RE, Duncan LR, Pfaller MA, Flamm RK. Antimicrobial Activity of Dalbavancin against *Staphylococcus aureus* with Decreased Susceptibility to Glycopeptides, Daptomycin, and/or Linezolid from U.S. Medical Centers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(3).

38. Cercenado E, Marin M, Ampuero D, Alvarez-Uria A, Bouza Santiago E. Activity of dalbavancin tested against teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci. 27th ECCMID. avr 2017;P1500.
39. Jones RN, Stilwell MG. Comprehensive update of dalbavancin activity when tested against uncommonly isolated streptococci, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*, and *Micrococcus spp.* (1357 strains). *Diagn Microbiol Infect Dis.* juin 2013;76(2):239-40.
40. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K, Fernandez HT. In vitro activities of dalbavancin and nine comparator agents against anaerobic gram-positive species and corynebacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2003;47(6):1968-71.
41. Goldstein BP, Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Bactericidal activity and resistance development profiling of dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2007;51(4):1150-4.
42. Hobdey SE, Katahira EJ, Dockstader P, Davidson SM, Bond L, Bolz DD, et al. Subinhibitory Dalbavancin Attenuates Exotoxin Production from Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(11).
43. Baldoni D, Furustrand T, Aeppli S, Angevaere E, Oliva A, Haschke M, et al. Activity of dalbavancin, alone and in combination with rifampicin, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a foreign-body infection model. *Int J Antimicrob Agents.* sept 2013;42(3):220-5.
44. Fernández J, Greenwood-Quaintance KE, Patel R. In vitro activity of dalbavancin against biofilms of staphylococci isolated from prosthetic joint infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* août 2016;85(4):449-51.
45. Knafl D, Tobudic S, Cheng SC, Bellamy DR, Thalhammer F. Dalbavancin reduces biofilms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* avr 2017;36(4):677-80.
46. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2016;62(5):545-51.
47. Marbury T, Dowell JA, Seltzer E, Buckwalter M. Pharmacokinetics of dalbavancin in patients with renal or hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* avr 2009;49(4):465-76.
48. Leighton A, Gottlieb AB, Dorr MB, Jabes D, Mosconi G, VanSaders C, et al. Tolerability, Pharmacokinetics, and Serum Bactericidal Activity of Intravenous Dalbavancin in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2004;48(3):940-5.
49. Nicolau DP, Sun HK, Seltzer E, Buckwalter M, Dowell JA. Pharmacokinetics of dalbavancin in plasma and skin blister fluid. *J Antimicrob Chemother.* sept 2007;60(3):681-4.

50. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2015;59(4):1849-55.
51. Dunne M, Rappo U, Puttagunta S, Baldassarre J, Su S, Desai-Krieger D, et al. Intrapulmonary and Plasma Concentrations of Dalbavancin in Healthy Adults after a Single 1500 mg Infusion. 26th ECCMID. avr 2016;P1198.
52. Nord CE, Rasmanis G, Wahlund E. Effect of dalbavancin on the normal intestinal microflora. *J Antimicrob Chemother.* sept 2006;58(3):627-31.
53. Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of the glycopeptide dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2007;51(5):1633-42.
54. Avis de la Commission de la Transparence [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15615_XYDALBA_PIC_INS_Avis1_CT15615.pdf
55. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, Goldberg L, Krievins D, Frederick M, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 nov 2005;41(10):1407-15.
56. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy for Skin Infection. *N Engl J Med.* 5 juin 2014;370(23):2169-79.
57. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 16 2018;67(5):795-8.
58. Hidalgo-Tenorio C, Vinuesa D, Plata A, Martin Dávila P, Iftimie S, Sequera S, et al. DALBACEN cohort: dalbavancin as consolidation therapy in patients with endocarditis and/or bloodstream infection produced by gram-positive cocci. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 19 oct 2019;18(1):30.
59. Hakim A, Braun H, Thornton D, Strymish J. Successful treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* tricuspid-valve endocarditis with dalbavancin as an outpatient in a person who injects drugs: A case report. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 10 déc 2019;91:202-5.
60. 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.
61. Morrisette T, Miller MA, Montague BT, Barber GR, McQueen RB, Krsak M. On- and off-label utilization of dalbavancin and oritavancin for Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 1 août 2019;74(8):2405-16.
62. Bryson-Cahn C, Beieler AM, Chan JD, Harrington RD, Dhanireddy S. Dalbavancin as Secondary Therapy for Serious *Staphylococcus aureus* Infections in a Vulnerable Patient Population. *Open Forum Infect Dis.* févr 2019;6(2):ofz028.

63. Wunsch S, Krause R, Valentin T, Prattes J, Janata O, Lenger A, et al. Multicenter clinical experience of real life Dalbavancin use in gram-positive infections. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* avr 2019;81:210-4.
64. 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.
65. Guzek A, Suwalski G, Tomaszewski D, Rybicki Z. Dalbavancin treatment in a deep sternal wound MRSA infection after coronary artery bypass surgery: a case report. *J Cardiothorac Surg.* 5 janv 2018;13(1):3.
66. Almangour TA, Fletcher V, Alessa M, Alhifany AA, Tabb D. Multiple Weekly Dalbavancin Dosing for the Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*: A Case Report. *Am J Case Rep.* 9 déc 2017;18:1315-9.
67. Almangour TA, Perry GK, Terriff CM, Alhifany AA, Kaye KS. Dalbavancin for the management of gram-positive osteomyelitis: Effectiveness and potential utility. *Diagn Microbiol Infect Dis.* mars 2019;93(3):213-8.
68. Buzón Martín L, Mora Fernández M, Perales Ruiz JM, Ortega Lafont M, Álvarez Paredes L, Morán Rodríguez MA, et al. Dalbavancin for treating prosthetic joint infections caused by Gram-positive bacteria: A proposal for a low dose strategy. A retrospective cohort study. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* déc 2019;32(6):532-8.
69. 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).
70. Barber KE, Tirmizi A, Finley R, Stover KR. Dalbavancin Use for the Treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *J Pharmacol Pharmacother.* juin 2017;8(2):77-9.
71. Raad I, Darouiche R, Vazquez J, Lentnek A, Hachem R, Hanna H, et al. Efficacy and Safety of Weekly Dalbavancin Therapy for Catheter-Related Bloodstream Infection Caused by Gram-Positive Pathogens. *Clin Infect Dis.* 2005;40(3):374-80.
72. Cho JC, Estrada SJ, Beltran AJ, Revuelta MP. Treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia secondary to septic phlebitis using dalbavancin. *J Clin Pharm Ther.* oct 2015;40(5):604-6.
73. Jones BM, Keedy C, Wynn M. Successful treatment of *Enterococcus faecalis* bacteremia with dalbavancin as an outpatient in an intravenous drug user. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* nov 2018;76:4-5.
74. Bouza E, Valerio M, Soriano A, Morata L, Carus EG, Rodríguez-González C, et al. Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. *Int J Antimicrob Agents.* avr 2018;51(4):571-7.

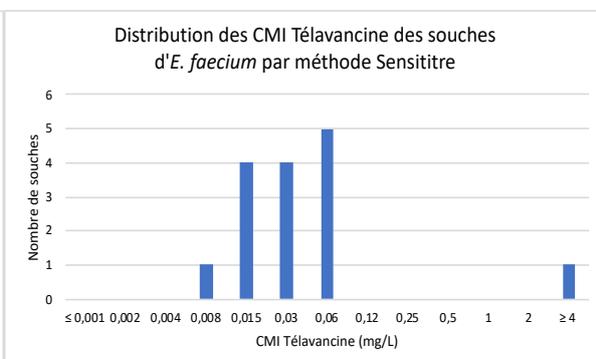
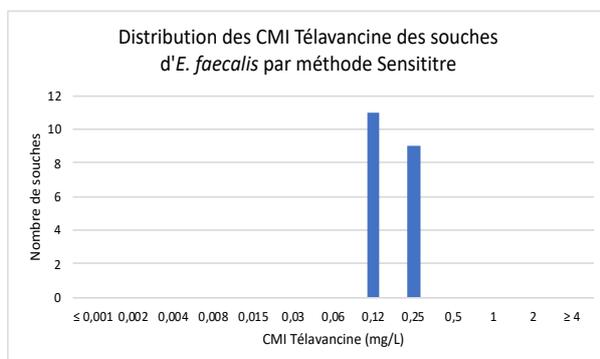
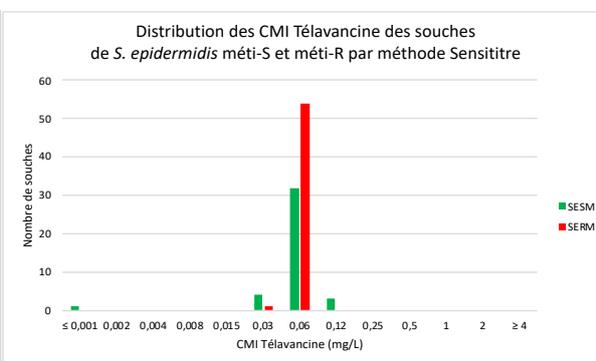
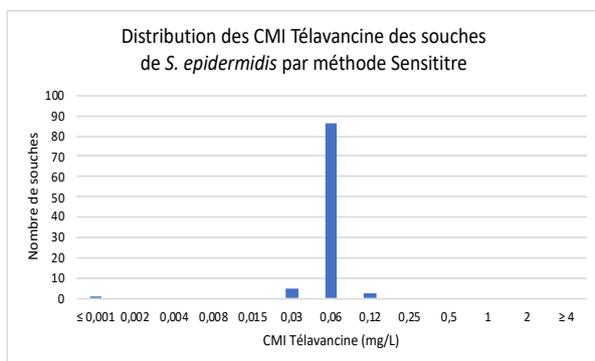
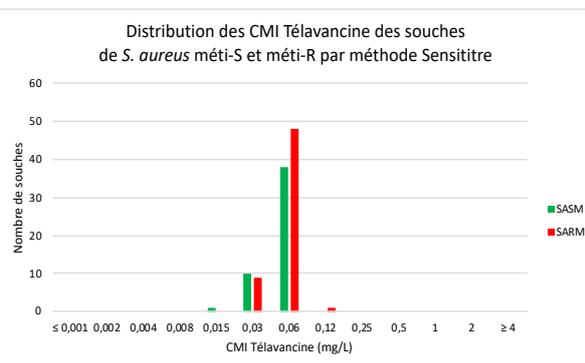
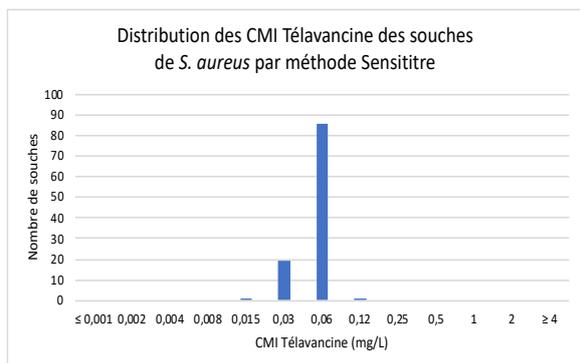
75. XYDALBA : Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170127136966/anx_136966_fr.pdf
76. Dunne MW, Talbot GH, Boucher HW, Wilcox M, Puttagunta S. Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies. *Drug Saf.* 2016;39:147-57.
77. Lopez S, Hackbarth C, Romanò G, Trias J, Jabes D, Goldstein BP. In vitro antistaphylococcal activity of dalbavancin, a novel glycopeptide. *J Antimicrob Chemother.* mars 2005;55 Suppl 2:ii21-24.
78. Kussmann M, Karer M, Obermueller M, Schmidt K, Barousch W, Moser D, et al. Emergence of a dalbavancin induced glycopeptide/lipoglycopeptide non-susceptible *Staphylococcus aureus* during treatment of a cardiac device-related endocarditis. *Emerg Microbes Infect.* 5 déc 2018;7(1):202.
79. Werth BJ, Jain R, Hahn A, Cummings L, Weaver T, Waalkes A, et al. Emergence of dalbavancin non-susceptible, vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) after treatment of MRSA central line-associated bloodstream infection with a dalbavancin- and vancomycin-containing regimen. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* avr 2018;24(4):429.e1-429.e5.
80. Steele JM, Seabury RW, Hale CM, Mogle BT. Unsuccessful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with dalbavancin. *J Clin Pharm Ther.* févr 2018;43(1):101-3.
81. Rennie RP, Koeth L, Jones RN, Fritsche TR, Knapp CC, Killian SB, et al. Factors influencing broth microdilution antimicrobial susceptibility test results for dalbavancin, a new glycopeptide agent. *J Clin Microbiol.* oct 2007;45(10):3151-4.
82. Chen L, Walker D, Sun B, Hu Y, Walker S, Kahne D. Vancomycin analogues active against *vanA*-resistant strains inhibit bacterial transglycosylase without binding substrate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 13 mai 2003;100(10):5658-63.
83. Nair T, Fitzgerald J, Ly B, Wallace MR. Dalbavancin as a cost effective antibiotic. *Infect Dis Lond Engl.* 2018;50(1):75-6.

ANNEXES

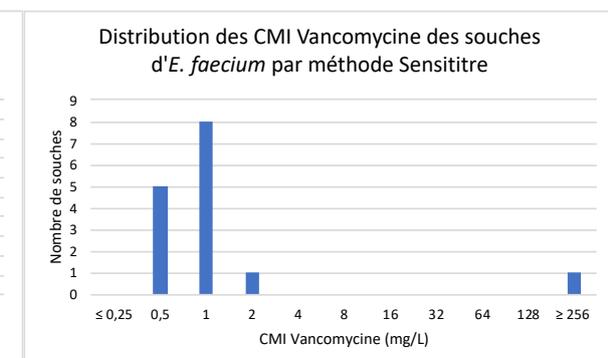
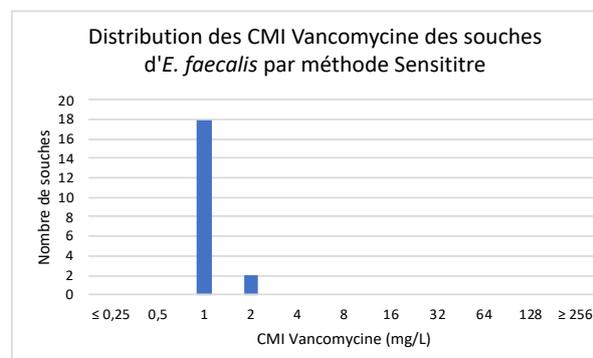
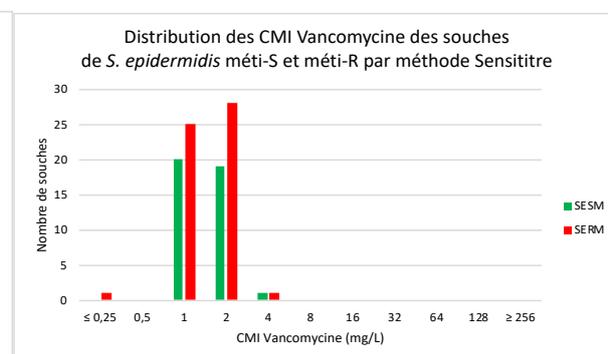
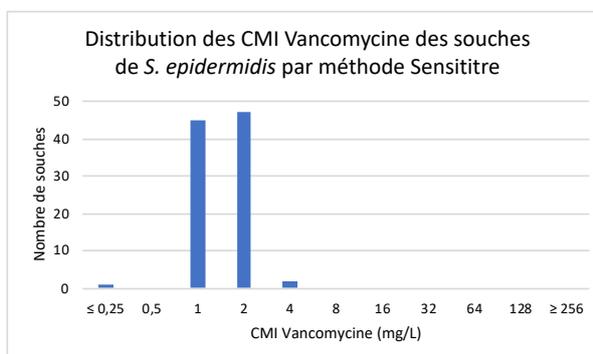
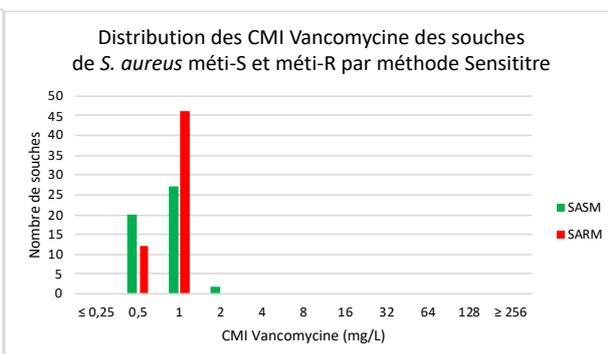
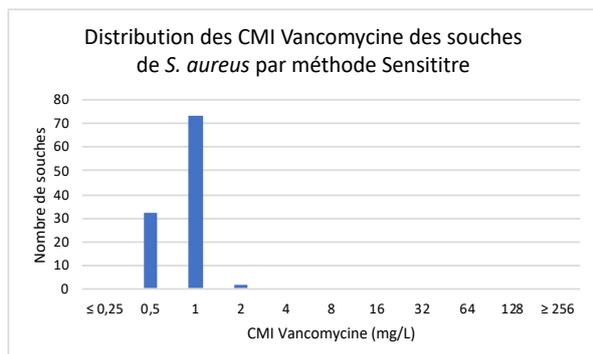
Annexe 1 : Distributions des CMI Oritavancine des souches de staphylocoques et d'entérocoques par méthode Sensititre®



Annexe 2 : Distributions des CMI Télavancine des souches de staphylocoques et d'entérocoques par méthode Sensititre®



Annexe 3 : Distributions des CMI Vancomycine des souches de staphylocoques et d'entérocoques par méthode Sensititre®





DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : SAVAL E. Caroline INE : 9101031154R.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 19/12/2019 à 14h15. Amphithéâtre ou salle : Amphithéâtre Daubigny
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : CAUDEN.....

Prénom : Christophe.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 15/12/2019

Signature:

Avis du président du jury

Nom : COFFARD.....

Prénom : Arnaud.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 16/12/19

Signature:

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

 9/1/2020
Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2019/2020

Nom : SAVALLE
Prénom : Caroline

Titre du mémoire / thèse : Évaluation de l'activité antibactérienne de la Dalbavancine sur des souches hospitalières de Staphylocoques et d'Entérocoques par la méthode de CMI en microdilution en milieu liquide Sensititre®

Mots-clés : cocci à Gram positif, Staphylocoques, Entérocoques, antibiotiques, Lipoglycopeptides, Dalbavancine, concentration minimale inhibitrice, Sensititre®

Résumé :

Une nouvelle molécule de la classe des Lipoglycopeptides est disponible en milieu hospitalier, la Dalbavancine. Cet antibiotique possède un spectre ciblé sur les bactéries à Gram positif proche de celui de la Vancomycine. Sa particularité et son intérêt résident dans sa longue demi-vie, autorisant une injection par semaine.

Les objectifs de ce travail sont d'évaluer l'activité de la Dalbavancine sur des cocci à Gram positif par la technique de microdilution en milieu liquide Sensititre® et de comparer cette technique de référence avec la technique des bandelettes.

Notre étude a porté sur 237 souches hospitalières de staphylocoques et d'entérocoques isolées dans un contexte d'infections de la peau et des tissus mous, de bactériémies et d'infections ostéo-articulaires. Les CMI Dalbavancine ont été déterminées par la technique Sensititre® pour toutes les souches et aussi par la technique des bandelettes pour 121 souches de staphylocoques.

Toutes les souches testées étaient sensibles à la Dalbavancine, à l'exception d'une souche d'*E. faecium* VanA. Il n'a pas été constaté de discordance dans la catégorisation clinique des souches entre les deux techniques, malgré des valeurs de CMI significativement plus élevées avec la technique des bandelettes.

Il serait intéressant de renouveler cette étude dans quelques années car l'utilisation de la Dalbavancine en thérapeutique est amenée à s'accroître.

Membres du jury :

Président : Madame le Professeur Anne GOFFARD, CHRU de Lille

Assesseurs : Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE, CH de Tourcoing

Madame le Docteur Anne VACHÉE, CH de Roubaix

Monsieur le Docteur Nicolas ETTAHAR, CH de Valenciennes

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Christian CATTOËN, CH de Valenciennes