



Pharmacocinétique et diffusion tissulaire des nouvelles molécules dans les traitements de longue durée

Corentin Grenier

CH Valenciennes : Laboratoire de Biochimie

CHU de Lille : Unité fonctionnelle de Toxicologie

Lien d'intérêt

ADVANZ PHARMA :

- Conférencier
- Participation à des congrès

Introduction

Traitements de longue durée

- Site de l'infection
- Présence de matériel implantable : prothèse articulaire, valve prothétique
 - Favorise l'apparition d'un biofilm
- Pathogènes concernés :

Microbiology

As a rule, all microorganisms can cause PJI, including mycobacteria.^{60,61} However, staphylococci are the most commonly isolated microorganisms. In five studies with a total of 1130 episodes of PJI, the following microorganisms were detected.^{6,62,63,64,65}

- *S. aureus*, 21% to 43%
- Coagulase-negative staphylococci, 17% to 39%
- Streptococci, 7% to 12%
- Gram-negative aerobic bacilli, 5% to 12%
- Enterococci, 1% to 8%
- Anaerobic bacteria, 2% to 6%

Other microorganisms such as diphtheroids and *Candida* spp. cause PJI less frequently.

C. acnes is responsible for about 3% of periprosthetic hip and knee infection but up to 38% of periprosthetic shoulder infection.^{65,66} In about 15%, polymicrobial infection occurs.⁶⁷ Infections with mixed flora are mainly observed in patients with protracted wound healing, resulting in exogenous superinfection.⁶⁸ In 4% to 15% of cases, no microorganism is detected.^{6,62-65,67,69} This proportion depends on the frequency of pretreatment with antimicrobial agents, type of microorganism, and microbiologic technique.

Mandell,
Principles and Practice of Infectious Diseases

Introduction

Traitements de longue durée

- Site de l'infection
- Présence de matériel implantable : prothèse articulaire, valve prothétique
 - Favorise l'apparition d'un biofilm
- Pathogènes concernés :

Microbiology

As a rule, all microorganisms can cause PJI, including mycobacteria.^{60,61} However, staphylococci are the most commonly isolated microorganisms. In five studies with a total of 1130 episodes of PJI, the following microorganisms were detected.^{6,62,63,64,65}

- *S. aureus*, 21% to 43%
- Coagulase-negative staphylococci, 17% to 39%
- Streptococci, 7% to 12%
- Gram-negative aerobic bacilli, 5% to 12%
- Enterococci, 1% to 8%
- Anaerobic bacteria, 2% to 6%

Majorité de bactéries Gram positif

Other microorganisms such as diphtheroids and *Candida* spp. cause PJI less frequently.

C. acnes is responsible for about 3% of periprosthetic hip and knee infection but up to 38% of periprosthetic shoulder infection.^{65,66} In about 15%, polymicrobial infection occurs.⁶⁷ Infections with mixed flora are mainly observed in patients with protracted wound healing, resulting in exogenous superinfection.⁶⁸ In 4% to 15% of cases, no microorganism is detected.^{6,62-65,67,69} This proportion depends on the frequency of pretreatment with antimicrobial agents, type of microorganism, and microbiologic technique.

Mandell,
Principles and Practice of Infectious Diseases

Introduction

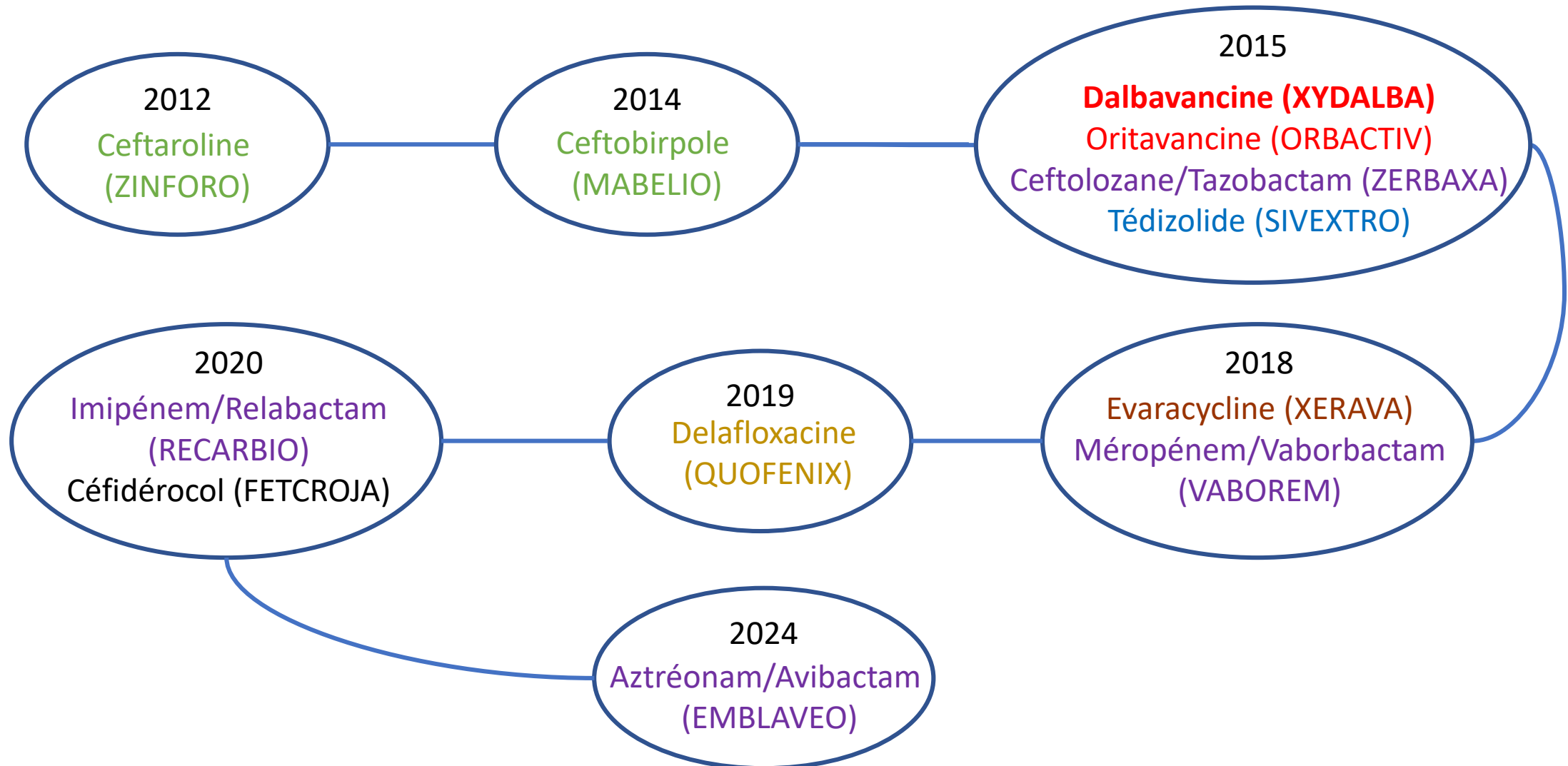
Nouvelles molécules

- Résistance bactérienne – dernière ligne de traitement
- PK/PD innovante :
 - Mécanismes d'action
 - Demi-vie allongée



Introduction

Autorisation de mise sur le marché depuis 2010 des antibiotiques



Introduction

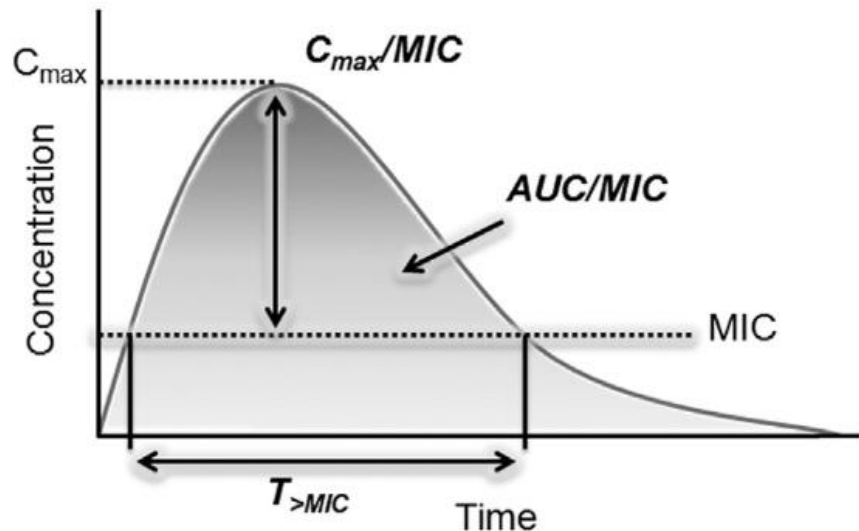
Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

- Médicament candidat au STP :
 - Pharmacocinétique présentant un intérêt au STP
 - $[\text{médicament}]_{\text{sang}}$ corrélé avec les effets (efficacité ou toxicité)
 - $[\text{médicament}]_{\text{sang}}$ corrélé avec sa présence au niveau du site d'action
 - Variation intra/interindividuelle
 - Intervalle thérapeutique défini ou à construire
 - Disponibilité d'un dosage

Introduction

Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

- Médicament candidat au STP :
 - Pharmacocinétique présentant un intérêt au STP
 - $[\text{médicament}]_{\text{sang}}$ corrélé avec les effets (efficacité ou toxicité)
 - $[\text{médicament}]_{\text{sang}}$ corrélé avec sa présence au niveau du site d'action
 - Variation intra/interindividuelle
 - Intervalle thérapeutique défini ou à construire
 - Disponibilité d'un dosage

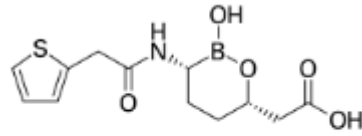


Pour les Antibiotiques :

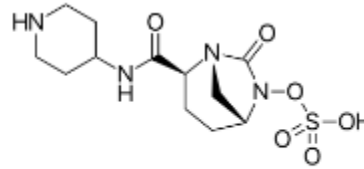
- Temps dépendant : $T > \text{CMI}$;
- Concentration dépendant : Cmax/CMI
- Exposition dépendant AUC/CMI

Bêta-Lactamines

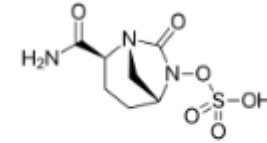
Nouveaux Inhibiteurs de Bêta-lactamases



vaborbactam



relebactam



avibactam

Molécules	EBLSE	Carbapénémases			
		A	B	C	D
Méropénem / Vaborbactam	+	+	-	+	-
Imipénem / Relebactam	+	+	-	+	-
Aztréonam / Avibactam	+	+	+	+	+

Bêta-Lactamines

Nouveaux Inhibiteurs de Bêta-lactamases

Pharmacocinétique :

Molécules	T1/2 (h)	VdSS (L)	LPP (%)	CI (L/h)
Méropénem / Vaborbactam	1.3 / 1.9	20.2 / 18.6	2 / 33	12 / 10.5
Imipénem / Relebactam	1 / 1.2	24.3 / 19	20 / 22	12 / 8.8
Aztréonam / Avibactam	2.5 / 2	20.3 / 26	56 / 8	6 / 9.5

Molécules	Indications	Diffusion tissulaire
Méropénem / Vaborbactam	IIAc, IU, PAVM, PN et pour toutes infections impliquant une bactérie Gram négatif dont les options thérapeutiques sont limitées	Sader <i>et al.</i> 2021 Infection bactérienne de la peau et des tissus mous (IBPTM)
Imipénem / Relebactam		Alosaimy <i>et al.</i> 2020 : IBPTM
Aztréonam / Avibactam		Aztréonam : diffuse dans l'ensemble des tissus

Bêta-Lactamines

Céphalosporines de nouvelles générations

Céphalosporines de 5^{ème} génération :

Molécules	Spectre d'activité	Indications	Diffusion tissulaire : Utilisation hors AMM
Ceftobiprole	GRAM positif (SARM) GRAM négatif	PN, PAVM, PC	Lupia <i>et al.</i> 2021 : Bactériémie, IE IOA
Ceftaroline	GRAM positif (SARM)	ICPTM, PC	Pani <i>et al.</i> 2019 : Bactériémie, IE, IOA, méningite

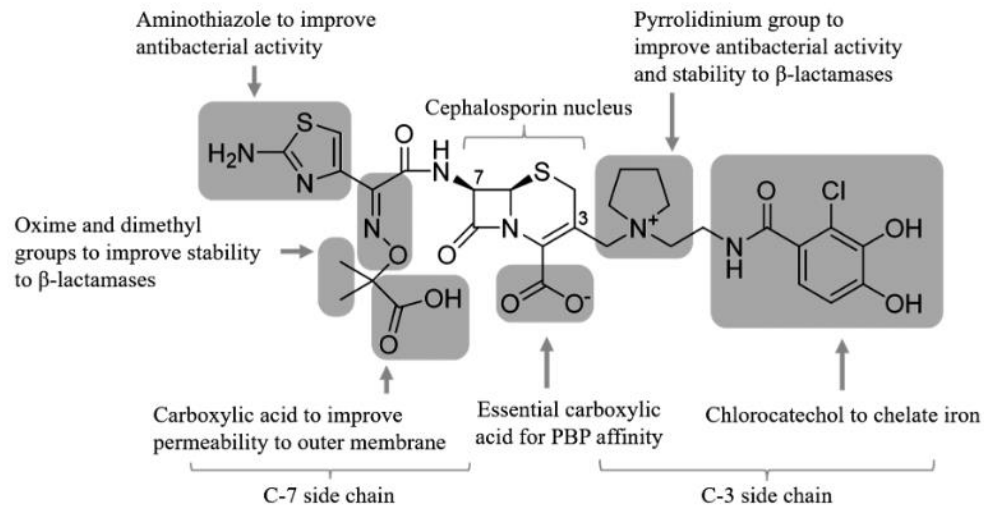
Pharmacocinétique :

Molécules	T1/2 (h)	VdSS (L)	LPP (%)	Cl (L/h)
Ceftobiprole	3.1	18	16	4.89
Ceftaroline	2.5	20.3	20	4.7

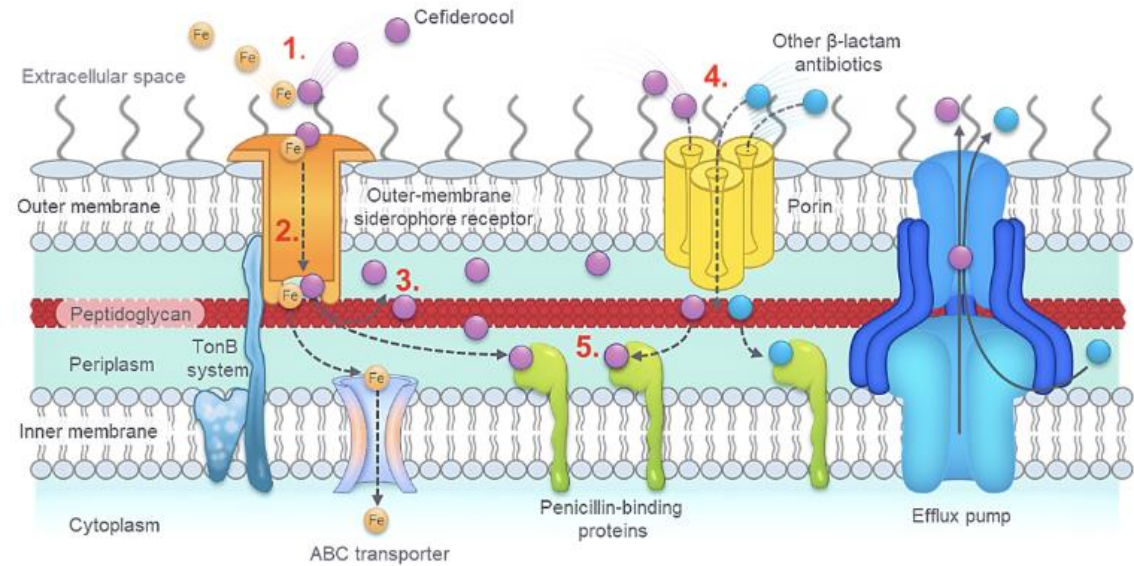
Bêta-Lactamines

Céphalosporines de nouvelles générations

Céphalosporine sidérophore : Céfidérocol



Sato *et al.* 2019



Soriano *et al.* 2022

Bêta-Lactamines

Céphalosporines de nouvelles générations

Céphalosporine sidérophore : Céfidérol

Molécules	Spectre d'activité	Indications	Diffusion tissulaire :
Céfidérol	Gram négatif P. aeruginosa, A. baumannii +++	Infection à des bactéries aérobies à Gram négatif en cas d'option thérapeutiques limitées	IU, poumon Edgeworth <i>et al.</i> 2020 : IE Alamarat <i>et al.</i> 2020 : Osteomyelite

Pharmacocinétique :

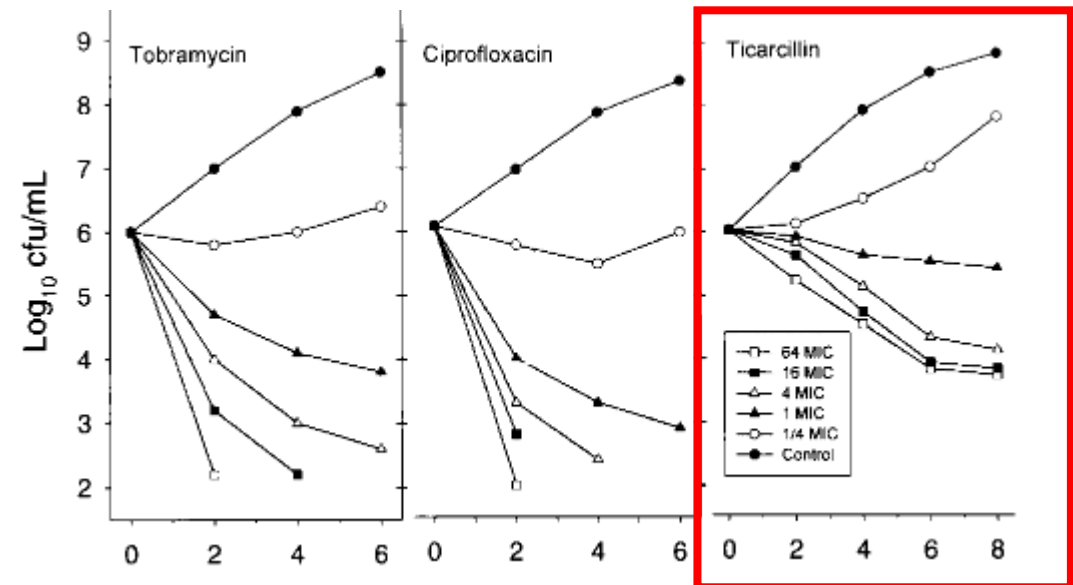
Molécules	T1/2 (h)	VdSS (L)	LPP (%)	Cl (L/h)
Céfidérol	2-3	18	50	5.18

Bêta-Lactamines

Suivi thérapeutique pharmacologique

Antibiotique temps dépendent :

- Efficacité corrélée au temps passé au dessus de la CMI : %fT > CMI
- Recommandations SFPT/SFAR 2019 :
Cmin > 4-8 fois la CMI du germe ciblé
- Toxicité corrélé avec la Cmin
- Variabilité intra-interindividuelle importante
- Dosage en résiduel



Craig WA *et al*, Clin Infect Dis, 1998

Fluoroquinolones

Délafloracine

Mode d'administration : per os ou IV

Spectre d'activité	Indications	Diffusion tissulaire :
Gram négatif SA résistant au FQ	IBAPTM, PC	Peau et tissus mous, poumons Siala <i>et al.</i> 2014 : Activité anti-biofilm in vitro

Pharmacocinétique :

Tmax (h)	T1/2 (h)	VdSS (L)	LPP (%)	Cl (L/h)
1 à 2.5 (PO) 1 (IV)	14 (PO) 10 (IV)	40	50	1.8



Vigilance aux effets indésirables des FQ

Cyclines

Eravacycline

Mode d'administration : IV

Spectre d'activité	Indications	Diffusion tissulaire :
Gram négatif (BLSE), GRAM positif (SARM, ERV)	IIAc	Hobbs <i>et al.</i> 2022 : IOA, Bactériémie, IU, IP, IIA

Pharmacocinétique :

Tmax (h)	T1/2 (h)	VdSS (L)	LPP (%)	Cl (L/h)
1	9 39 après administrations répétées	321	90	14



Inducteur des cytochromes P450
Effets indésirables des tétracycline

Oxazolidinones

Tédizolide

Mode d'administration : per os

Spectre d'activité	Indications	Diffusion tissulaire :
Gram positif	IBAPTM	Peau et tissus mous, poumons Benavent <i>et al.</i> 2021 : osteoarticulaire

Pharmacocinétique :

Tmax (h)	T1/2 (h)	VdSS (L)	LPP (%)	Cl (L/h)
3 (PO) 1 (IV)	12 (PO) 10 (IV)	67 à 80	70 à 90	3.6 à 7.2



+/- résistance croisée avec le Linézolide

Avantage du Tédizolide :

- Hématotoxicité moindre
- Effet IMAO faible
- Pas de neurotoxicité

Lipoglycopeptides

Dalbavancine et Oritavancine

Pharmacocinétique :

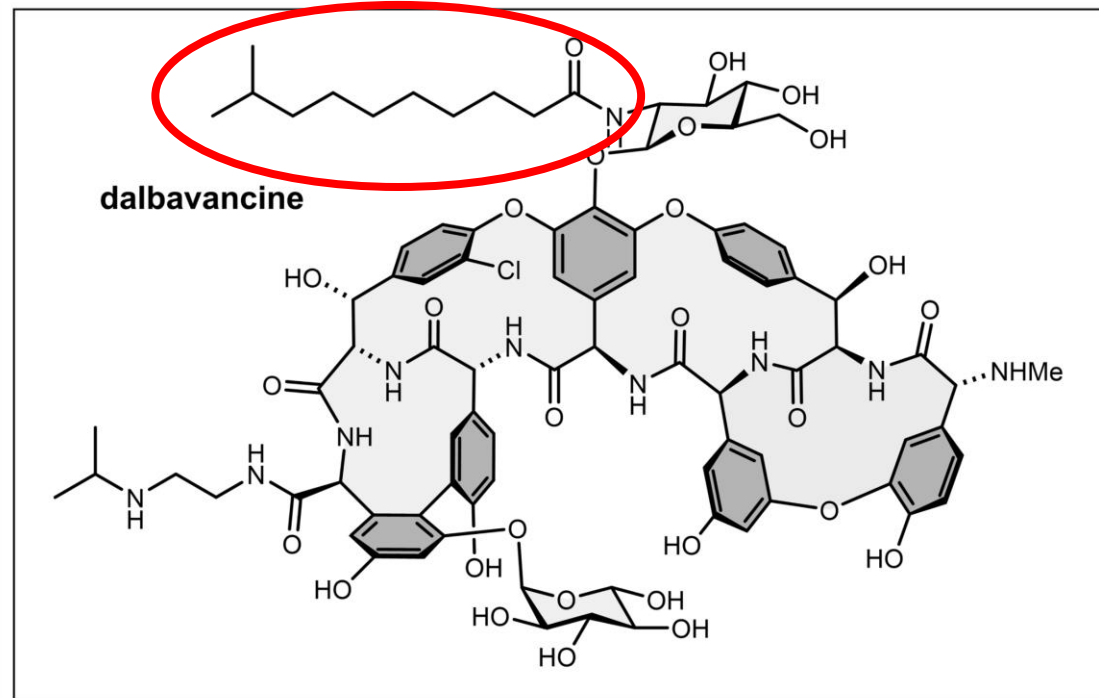
Molécules	C _{max} (mg/L)	T _{1/2} (h)	V _{dSS} (L)	LPP (%)	Cl (L/h)
Dalbavancine	281	372 (14 jours)	11	93	0.049
Oritavancine	112	245 (10 jours)	87.6	85	0.445

Lipoglycopeptides

Dalbavancine et Oritavancine

Pharmacocinétique :

Molécules	Cmax (mg/L)	T1/2 (h)	VdSS (L)	LPP (%)	Cl (L/h)
Dalbavancine	281	372 (14 jours)	11	93	0.049
Oritavancine	112	245 (10 jours)	87.6	85	0.445



Lipoglycopeptides

Dalbavancine et Oritavancine

Pharmacocinétique :

Molécules	Cmax (mg/L)	T1/2 (h)	VdSS (L)	LPP (%)	Cl (L/h)
Dalbavancine	281	372 (14 jours)	11	93	0.049
Oritavancine	112	245 (10 jours)	87.6	85	0.445

Spectre d'activité :

Molécules	SARM	VISA	VRSA	VRE vanB	VRE vanA
Dalbavancine	+	+	-	+	-
Oritavancine	+	+	+	+	+

Lipoglycopeptides

Dalbavancine

Diffusion tissulaire :

- Dunne *et al.* 2015 : Ratio os/plasma : 13% ; Bonne pénétration dans la peau et les tissus mous, liquide synoviale
- Van Matre *et al.* 2019 : Liquide péritonéale
- Silva *et al.* 2021 : Activité anti-Biofilm

Indication	Utilisation hors AMM
IBAPTM	Gallerani <i>et al.</i> 2023 : IE Simon <i>et al.</i> 2022, Lafon-Desmurs <i>et al.</i> 2024 : IOA, PJI

Schéma d'administration :

AMM	hors AMM
1500 mg en une seule administration 1000 mg puis 500 mg la semaine suivante	3000 mg sur 4 semaines

Lipoglycopeptides

Dalbavancine

Schéma d'administration :

AMM	hors AMM
1500 mg en une seule administration 1000 mg puis 500 mg la semaine suivante	IOA : 3000 mg sur 4 semaines

Senneville *et al.* 2023 : opinion d'experts européens : Schéma d'administration dans les infections de prothèses articulaires

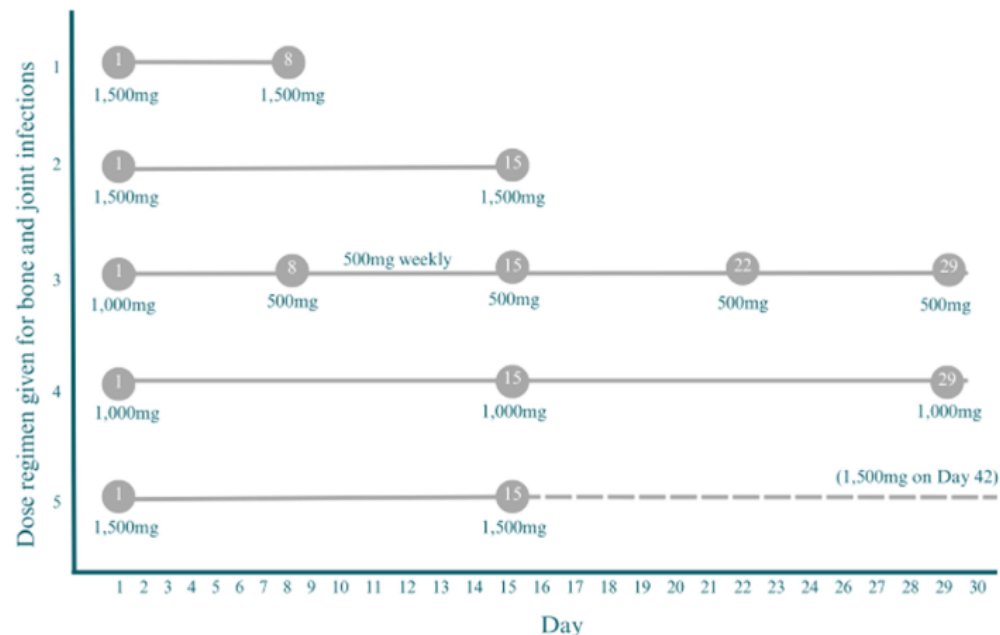


Schéma d'administration hétérogène

Mais consensus sur l'utilisation d'une dose de 3000 mg sur au moins 4 semaines

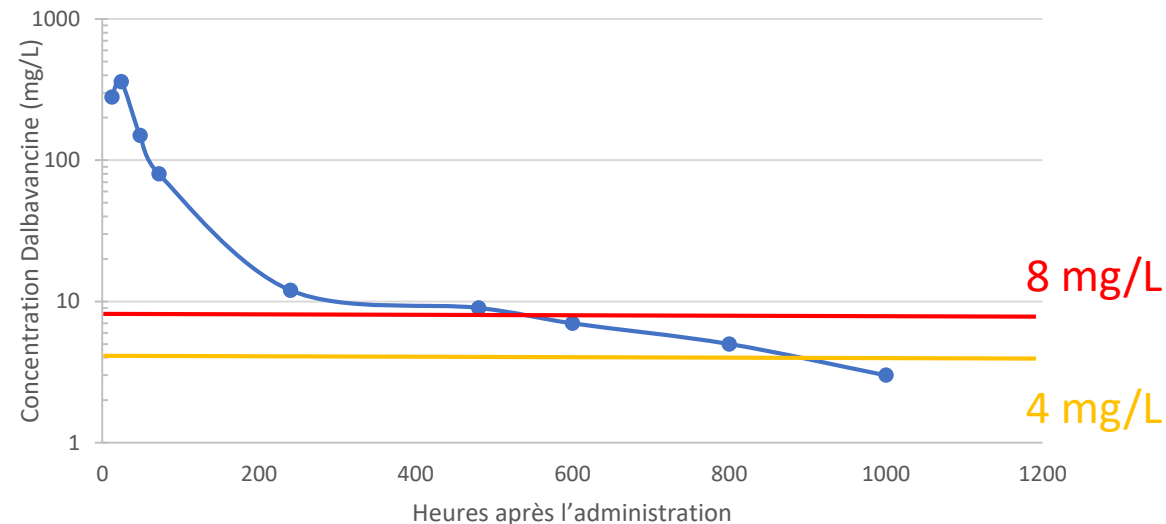
Lipoglycopeptides

STP Dalbavancine

Cible PK/PD :

- fAUC/CMI :

- fAUC = Aire sous la courbe de la fraction libre de Dalbavancine
- Importance de la détermination de la CMI : technique par microdilution en milieu liquide!!!!
- Concentration critique de l'EUCAST 2024 : **0.250 mg/L** (changement de la CMI du SA passant à 0.250 mg/L)
- Lepak *et al.* 2015 : **fAUC/CMI > 111** permet de réduire de 2 log l'inoculum dans les modèles animaux (= 2log kill)
- Cojutti *et al.* 2021 : Corrélation entre Cmin, fAUC/CMI et CMI :
Cmin = 4 mg/L (pour une CMI à 0.060 mg/L) et 8 mg/L (pour une CMI à 0.125 mg/L)



Lipoglycopeptides

STP Dalbavancine

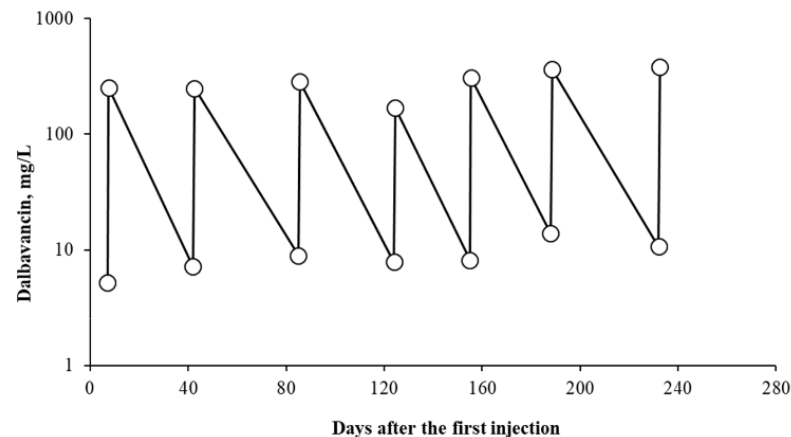
Doser la Dalbavancine

- Pourquoi?

- Traitements longs > 2 injections
- Insuffisance rénale sévère (↑) et le Poids (> 75kg ; [Dalba] ↓) : Hervechon et al. 2023
- CMI proche du breakpoint de l'EUCAST
- Emergence de résistance à la Dalbavancine

- A quel moment?

- Senneville *et al.* : Fin du traitement : J28 post-1^{ère} administration
- Cattaneo et al. 2023 : nouvelle administration tous les 42 à 48 jours pour maintenir une concentration supérieure à 8mg/L



Cattaneo et al. 2023

Conclusion et Perspectives

- Nouveaux antibiotiques permettant d'assurer une couverture des Gram positif et négatif multi-resistant
- Nouveaux Lipoglycopeptides à longue demi-vie et peu d'effets indésirables : intérêt dans les infections à longue durée à Gram positif
- EUCAST 2024 : Changement de la CMI Dalba du SA passant de 0.125 mg/L à 0.250 mg/L. Changement de la concentration cible (Cmin) pour les CMI élevées?
- Nouveaux antibiotiques : Céfépime / Enmétazobactam a obtenu son AMM européenne en 2024
- Traitements antibiofilms : bacteriophage, inhibiteurs du Quorum Sensing ? Traitement d'avenir?

Bibliographie

- Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother.* 2015 May;21(5):319-29. doi: 10.1016/j.jiac.2015.02.001. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25737147.
- Sader HS, Castanheira M, Duncan LR, Mendes RE. Antimicrobial activities of ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam, and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* from patients with skin and soft tissue infections. *Int J Infect Dis.* 2021 Dec;113:279-281. doi: 10.1016/j.ijid.2021.10.022. Epub 2021 Oct 17. PMID: 34670144.
- Alosaimy S, Jorgensen SCJ, Lagnf AM, Melvin S, Mynatt RP, Carlson TJ, Garey KW, Allen D, Venugopalan V, Veve M, Athans V, Saw S, Yost CN, Davis SL, Rybak MJ. Real-world Multicenter Analysis of Clinical Outcomes and Safety of Meropenem-Vaborbactam in Patients Treated for Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Feb 19;7(3):ofaa051. doi: 10.1093/ofid/ofaa051. PMID: 32161775; PMCID: PMC7060146.
- Lupia T, Pallotto C, Corcione S, Boglione L, De Rosa FG. Ceftobiprole Perspective: Current and Potential Future Indications. *Antibiotics (Basel).* 2021 Feb 8;10(2):170. doi: 10.3390/antibiotics10020170. PMID: 33567771; PMCID: PMC7915564.
- Pani A, Colombo F, Agnelli F, Frantellizzi V, Baratta F, Pastori D, Scaglione F. Off-label use of ceftaroline fosamil: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 2019 Nov;54(5):562-571. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.06.025. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31279152.
- Sato T, Yamawaki K. Cefiderocol: Discovery, Chemistry, and In Vivo Profiles of a Novel Siderophore Cephalosporin. *Clin Infect Dis.* 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S538-S543. doi: 10.1093/cid/ciz826. PMID: 31724047; PMCID: PMC6853759.
- Soriano MC, Montufar J, Blandino-Ortiz A. Cefiderocol. *Rev Esp Quimioter.* 2022 Apr;35 Suppl 1(Suppl 1):31-34. doi: 10.37201/req/s01.07.2022. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35488822; PMCID: PMC9106201.
- Edgeworth JD, Merante D, Patel S, Young C, Jones P, Vithlani S, Wyncoll D, Roberts P, Jones A, Den Nagata T, Ariyasu M, Livermore DM, Beale R. Compassionate Use of Cefiderocol as Adjunctive Treatment of Native Aortic Valve Endocarditis Due to Extremely Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2019 May 17;68(11):1932-1934. doi: 10.1093/cid/ciy963. PMID: 30418554; PMCID: PMC6522681.
- Alamarat ZI, Babic J, Tran TT, Wootton SH, Dinh AQ, Miller WR, Hanson B, Wanger A, Gary JL, Arias CA, Pérez N. Long-Term Compassionate Use of Cefiderocol To Treat Chronic Osteomyelitis Caused by Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in a Pediatric Patient. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Mar 24;64(4):e01872-19. doi: 10.1128/AAC.01872-19. PMID: 31871075; PMCID: PMC7179260.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998 Jan;26(1):1-10; quiz 11-2. doi: 10.1086/516284. PMID: 9455502.
- Siala W, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Hallin M, Denis O, Van Bambeke F. Comparison of the antibiotic activities of Daptomycin, Vancomycin, and the investigational Fluoroquinolone Delafloxacin against biofilms from *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Nov;58(11):6385-97. doi: 10.1128/AAC.03482-14. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25114142; PMCID: PMC4249400.
- Hobbs ALV, Gelfand MS, Cleveland KO, Saddler K, Sierra-Hoffman MA. A retrospective, multicentre evaluation of eravacycline utilisation in community and academic hospitals. *J Glob Antimicrob Resist.* 2022 Jun;29:430-433. doi: 10.1016/j.jgar.2021.10.020. Epub 2021 Nov 14. PMID: 34788691.
- Benavent E, Morata L, Escruihuela-Vidal F, Reynaga EA, Soldevila L, Albiach L, Pedro-Botet ML, Padullés A, Soriano A, Murillo O. Long-Term Use of Tedizolid in Osteoarticular Infections: Benefits among Oxazolidinone Drugs. *Antibiotics (Basel).* 2021 Jan 8;10(1):53. doi: 10.3390/antibiotics10010053. PMID: 33429902; PMCID: PMC7826593.
- Gallerani A, Gatti M, Bedini A, Casolari S, Orlando G, Puzzolante C, Franceschini E, Menozzi M, Santoro A, Barp N, Volpi S, Soffritti A, Pea F, Mussini C, Meschiaro M. Long-Term Suppressive Therapeutic-Drug-Monitoring-Guided Dalbavancin Therapy for Cardiovascular Prosthetic Infections. *Antibiotics (Basel).* 2023 Nov 19;12(11):1639. doi: 10.3390/antibiotics12111639. PMID: 37998841; PMCID: PMC10669433.
- Simon S, Frank BJH, Hartmann S, Hinterhuber L, Reitsamer M, Aichmair A, Dominkus M, Söderquist B, Hofstaetter JG. Dalbavancin in Gram-positive periprosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 2022 Jul 28;77(8):2274-2277. doi: 10.1093/jac/dkac178. PMID: 35678452.
- Lafon-Desmurs B, Gachet B, Hennart B, Valentin B, Roosen G, Degrendel M, Loez C, Beltrand E, D'Elia P, Migaud H, Robineau O, Senneville E. Dalbavancin as suppressive therapy for implant-related infections: a case series with therapeutic drug monitoring and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2024 Jul;43(7):1475-1480. doi: 10.1007/s10096-024-04849-0. Epub 2024 May 16. PMID: 38753112.
- 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.* 2015 Apr;59(4):1849-55. doi: 10.1128/AAC.04550-14. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25561338; PMCID: PMC4356775.
- Van Matre ET, Teitelbaum I, Kiser TH. Intravenous and Intraperitoneal Pharmacokinetics of Dalbavancin in Peritoneal Dialysis Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Apr 21;64(5):e02089-19. doi: 10.1128/AAC.02089-19. PMID: 32122898; PMCID: PMC7179612.
- Silva V, Miranda C, Bezerra M, Antão HS, Guimarães J, Prada J, Pires I, Maltez L, Pereira JE, Capelo JL, Igrejas G, Poeta P. Anti-biofilm activity of dalbavancin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from human bone infection. *J Chemother.* 2021 Nov;33(7):469-475. doi: 10.1080/1120009X.2021.1911518. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33904369.
- Senneville E, Cuervo G, Gregoire M, Hidalgo-Tenorio C, Jehl F, Miro JM, Seaton A, Söderquist B, Soriano A, Thalhammer F, Pea F. Expert Opinion on Dose Regimen and Therapeutic Drug Monitoring for Long-Term Use of Dalbavancin: Expert Review Panel. *Int J Antimicrob Agents.* 2023 Nov;62(5):106960. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106960. Epub 2023 Aug 24. PMID: 37633424.
- Lepak A, Marchillo K, VanHecker J, Andes D. Impact of Glycopeptide Resistance in *Staphylococcus aureus* on the Dalbavancin In Vivo Pharmacodynamic Target. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Dec;59(12):7833-6. doi: 10.1128/AAC.01717-15. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26392492; PMCID: PMC4649188.
- Cojutti PG, Rinaldi M, Gatti M, Tedeschi S, Viale P, Pea F. Usefulness of therapeutic drug monitoring in estimating the duration of dalbavancin optimal target attainment in staphylococcal osteoarticular infections: a proof-of-concept. *Int J Antimicrob Agents.* 2021 Nov;58(5):106445. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106445. Epub 2021 Oct 3. PMID: 34614441.
- Hervocho C, Hennart B, Leroy AG, Corvec S, Boutoille D, Senneville É, Sotto A, Illes G, Chavanet P, Dubée V, Bleibtreu A, De Carné MC, Talarmin JP, Revest M, Castan B, Bellouard R, Dailly É, Allorge D, Dinh A, Le Turnier P, Gregoire M; Dalbavancin Pharmacokinetics (DALBAP) study group. Dalbavancin plasma concentrations in 133 patients: a PK/PD observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Dec 1;78(12):2919-2925. doi: 10.1093/jac/dkad331. PMID: 37864551.
- Cattaneo D, Fusi M, Colaneri M, Fusetti C, Genovese C, Giorgi R, Matone M, Merli S, Petri F, Gori A. Therapeutic Drug Monitoring of Dalbavancin in Real Life: A Two-Year Experience. *Antibiotics (Basel).* 2023 Dec 24;13(1):20. doi: 10.3390/antibiotics13010020. PMID: 38247579; PMCID: PMC10812767.



Merci de votre attention

Corentin Grenier

Tel : 33 (0) 3 20 44 49 60

Fax : 33 (0) 3 20 44 47 29

E-mail : grenier-c@ch-valenciennes.fr / corentin.grenier@chu-lille.fr