

OPTIMISATION DES TRAITEMENTS ANTIBACTÉRIENS SUR BASE DE PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DES ANTIBIOTIQUES

(Mise au point basée sur les exposés des Professeurs W.A. Craig, M.D.¹,
J.J. Schentag, Pharm. D.² et Ch. Nightingale, Pharm. D.³,
ainsi que sur une analyse de la littérature)

F. VAN BAMBEKE, D. TYTECA,
Y. OUADRHIRI et P.M. TULKENS

Mots clefs: antibiotiques, efficacité, résistance, pharmacodynamie, pharmacocinétique

RÉSUMÉ

Les antibiotiques de classes distinctes se caractérisent par des propriétés pharmacodynamiques très différentes qui doivent être prises en considération pour leur usage clinique optimum. Cet article examine les travaux expérimentaux et cliniques ayant permis de mettre ces propriétés en évidence et d'en apprécier l'importance. Les β -lactames, les glycopeptides, les macrolides et les tétracyclines sont typiquement des antibiotiques temps-dépendants et le temps pendant lequel la concentration demeure maintenue au-delà de la CMI du germe combattu est le meilleur paramètre prédicteur de leur efficacité. Par contre, les fluoroquinolones et les aminoglycosides sont des antibiotiques concentration-dépendants. Pour les fluoroquinolones, le meilleur paramètre prédicteur de leur efficacité est le rapport entre l'aire sous la courbe «concentration x temps» et la CMI du germe en cause. Pour les aminoglycosides, c'est le rapport entre la concentration-pic et la CMI qui semble le plus déterminant. Il est donc justifié d'employer les fluoroquinolones à une dose journalière suffisante tout en répartissant celle-ci en plusieurs administrations. Par contre, les aminoglycosides seront à la fois plus efficaces et moins toxiques si la dose journalière est rassemblée en un nombre limité d'administrations. Ceci a conduit à introduire le concept d'administration unique quotidienne (dose journalière donnée en une seule administration) pour ces antibiotiques. L'optimisation des traitements antibiotiques est un facteur important dans l'amélioration de l'efficacité de la thérapeutique anti-infectieuse, la diminution des risques d'émergence de résistance et des coûts.

Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Université Catholique de Louvain, UCL 73.70 avenue Mounier, 73, 1200 Bruxelles.

¹ Division of Infections Diseases, University of Wisconsin, Madison, WI (exposé du 28 avril 1994 et atelier du 13 novembre 1997).

² The Pharmacokinetic Laboratory, Millard Fillmore Hospital, Buffalo, NY (exposé du 14 novembre 1996, donné dans le cadre des Séminaires de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, de Médecine Interne et du Département des Soins Intensifs).

³ Antibiotic Management Programme, Hartford Hospital, Hartford, CT (exposé du 26 juin 1997).

Correspondance: Dr F. Van Bambeke: Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Université Catholique de Louvain, UCL 73.70 avenue Mounier, 73, 1200 Bruxelles; tél 02/764.73.78; fax 02/764.73.73; E-mail: <vanbambeke@facm.ucl.ac.be>
Web: <<http://www.md.ucl.ac.be/entites/farm/facm>>

L'échec thérapeutique en pathologie infectieuse représente toujours un problème important. En effet, il affecte à court terme le devenir du patient tandis qu'à moyen terme, il crée des conditions favorisant l'émergence de résistance entraînant un échec général de l'antibiothérapie avec la molécule utilisée. Par ailleurs, il constitue toujours une charge économique-médicale importante. Le tableau I (1) indique quelles sont les principales causes d'échecs

TABLEAU I

Principales causes d'échec
d'un traitement antibiotique
(adapté de la référence [1] avec permission)

FAUX ÉCHECS

- diagnostic initial erroné
- deuxième maladie non influencée par le traitement
- impatience injustifiée
- fièvre par intolérance
- inactivation d'antibiotique avant administration

ÉCHECS LIÉS AU MALADE

- traitement mal observé
- vomissements, diarrhée
- collapsus et injections intramusculaires
- incidents de perfusions et injections intraveineuses
- hôtes immunodéprimés

ÉCHECS PHARMACOLOGIQUES

- traitement insuffisant
- pénétration défectueuse (prostate, méninges, os, végétations)
- mauvaise prise en compte des propriétés pharmacodynamiques
- inactivation *in situ* (pus, hématomes, ions bivalents, anaérobiose, modifications de pH, enzymes bactériennes)
- foyer infectieux non drainé

ÉCHECS LIÉS AU MICROBE

- erreur initiale sur le pathogène
- acquisition de résistance en cours de traitement
- surinfections et substitutions de flore
- antagonisme entre antibiotiques
- bactéricidie insuffisante
- effet inoculum
- persistance bactérienne

d'un traitement antibiotique. Les échecs pharmacologiques sont particulièrement regrettables car ils sont devenus dans une très grande mesure évitables. Nous disposons en effet de bonnes informations sur les propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques (telles leur distribution tissulaire, leur demi-vie, etc...). En outre, nous avons acquis au cours de ces dix dernières années des connaissances étendues en ce qui concerne leurs propriétés pharmacodynamiques (2-4). La figure 1 montre comment la combinaison des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un antibiotique gouverne son activité au site d'infection et détermine dès lors son efficacité clinique.

Le but de cet article est de montrer l'importance qu'une bonne compréhension des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques peut avoir pour l'optimisation des traitements antibactériens. Nous présentons d'abord un ensemble de considérations pharmacodynamiques de base établies à partir d'études réalisées *in vitro* et dans des modèles animaux. Nous examinons ensuite les applications cliniques effectives des concepts ainsi développés.

CONSIDÉRATIONS PHARMACODYNAMIQUES DE BASE

Les paramètres utilisés couramment pour caractériser l'activité d'un antibiotique (spectre de la molécule et activité vis-à-vis du pathogène isolé ou supposé) sont obtenus par des méthodes statiques (mesure du diamètre d'inhibition de croissance en gélose, mesure de la concentration minimale inhibitrice [CMI] ou de la concentration minimale bactéricide [CMB]), toutes conditions où l'inoculum est fixe, la concentration des molécules étudiées maintenue la plus stable et constante possible et les contacts bactéries-antibiotiques non répétés. Or, la situation

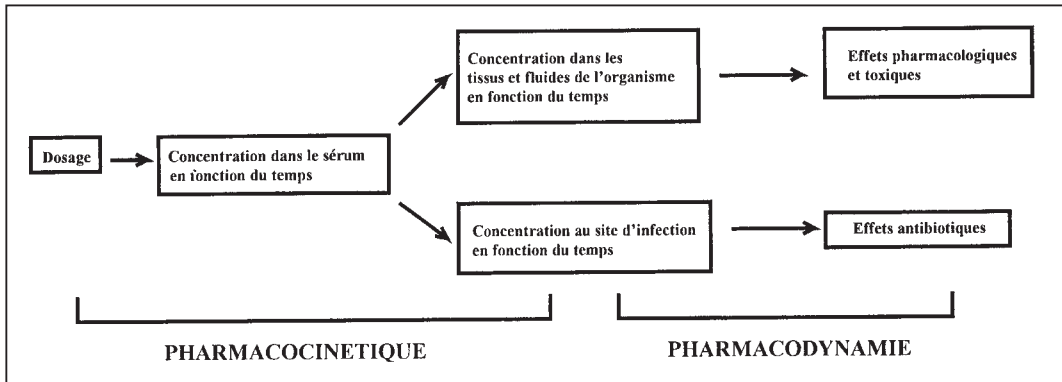


Fig. 1

Facteurs déterminant l'activité clinique des antibiotiques et dérivant directement des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des molécules utilisées (adapté de la présentation de W.A. Craig).

prévalant chez le patient est très différente. En effet, la concentration de l'antibiotique au site d'infection augmente et ensuite diminue au cours du temps, l'inoculum varie et enfin les administrations successives entraînent des contacts antibiotique-bactéries répétés. *In vivo*, la relation antibiotique - agent infectieux est donc très largement dynamique et implique des paramètres tant de concentration que de temps (durée de l'exposition et délai entre périodes d'exposition). La figure 2 donne une illustration graphique des paramètres les plus importants à cet égard, qui sont la concentration-pic (C_{max}), le temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique se situe au-dessus de la CMI ou de la CMB ($t > CMI$; $t > CMB$), l'aire sous la courbe (AUC) qui exprime l'exposition totale de la bactérie à l'antibiotique, et enfin, le temps séparant l'administration de deux doses successives. Il est essentiel de comprendre que ces paramètres n'influencent pas de façon semblable l'activité ou la toxicité de tous les antibiotiques. Comme pour tout médicament, en effet, chaque classe pharmacologique (et parfois chaque sous-classe) se caractérise par des *propriétés pharmacodynamiques et toxicodynamiques* spéci-

fiques (la pharmacodynamie et la toxicodynamie étant définies comme l'étude des effets biochimiques et pathophysiologiques des médicaments en relation avec leurs variations de concentration et de temps d'exposition d'une part et leurs mécanismes d'action pharmacologique et toxicologique d'autre part [5]). Or, c'est l'interaction entre ses propriétés pharmacocinétiques d'une part et pharmacodynamiques et toxicodynamiques, d'autre part, qui déterminent, *in fine*, le niveau d'activité et de toxicité réel d'un médicament. Les antibiotiques n'y font pas exception (6).

Les travaux expérimentaux réalisés dans le domaine de la pharmacodynamie des antibiotiques au cours des vingt dernières années ont bien mis en évidence ces propriétés, permettant ainsi de comprendre en quoi et comment l'activité clinique des antibiotiques est modulée par leurs propriétés pharmacocinétiques bien au-delà, et parfois de façon très différente, de ce que l'on pouvait supposer. Nous présentons ci-dessous les propriétés pharmacodynamiques d'intérêt clinique des principaux antibiotiques et expliquons ce qu'il faut en retenir pour optimiser les traitements antibactériens.

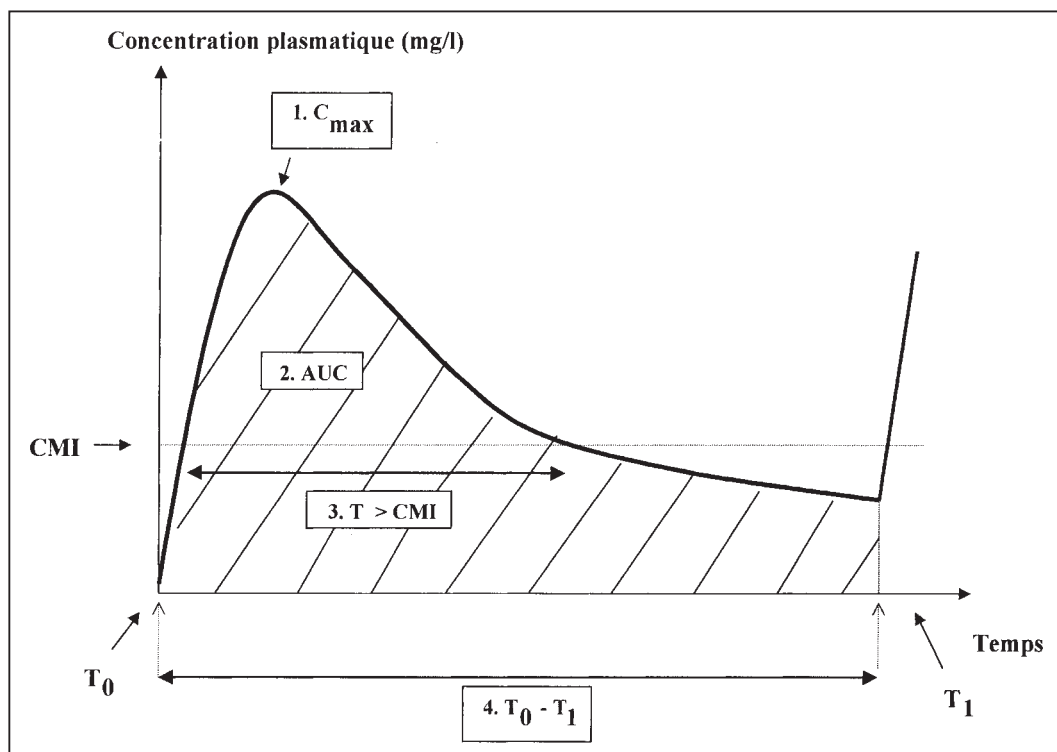


Fig. 2

Paramètres pharmacocinétiques d'un antibiotique à considérer dans l'étude de ses propriétés pharmacodynamiques. Les paramètres directs d'intérêt sont la concentration maximale ($C_{\max}$), l'aire sous la courbe (AUC de la fonction concentration x temps), le temps pendant lequel la concentration est supérieure à la CMI ($T > CMI$) et le temps séparant deux expositions successives ($T_1 - T_0$). Les paramètres dérivés les plus importants sont le rapport $C_{\max}/CMI$ et le rapport AUC/CMI (appelé AUIC qui est l'acronyme de *Area Under the curve divided by the minimum Inhibitory Concentration*) (emprunté à W.A. Craig)

1. RELATION CONCENTRATION - INTENSITÉ DE L'EFFET BACTÉRICIDE

On pourrait penser que l'effet bactéricide d'un antibiotique est simplement proportionnel à sa concentration. L'étude expérimentale montre que ce n'est pas le cas pour toutes les classes d'antibiotiques et que celles-ci peuvent être divisées en deux groupes, le premier constitué par celles dont l'activité est effectivement très fortement dépendante de leur concentration et ceci sur une échelle importante, et le deuxième par celles dont l'activité n'est pas ou peu influen-

cée par une augmentation de la concentration dès que cette dernière a atteint un niveau seuil (le plus souvent correspondant à une valeur de 3 à 4 fois la CMI [3, 4, 7, 8]).

Le tableau II illustre cette différence fondamentale dans le cas particulier des β -lactames et des aminoglycosides, et ceci tant dans le cas d'une bactérie Gram (+) [*Listeria monocytogenes*] que Gram (-) [*Escherichia coli*]. Le tableau III résume l'ensemble des données actuellement connues pour les principales classes d'antibiotiques d'usage clinique. On voit qu'il est en principe intéressant de rechercher des concentrations-pic

TABLEAU II

Influence de la concentration de deux classes d'antibiotiques et du temps d'exposition sur la bactéricidie de deux types de bactéries vis-à-vis desquelles ces antibiotiques sont considérés comme actifs

	<i>log CFU au temps final/CFU au temps initial</i>							
	<i>E. coli</i> ^a (inoculum de départ: 10 ⁷ CFU/ml)				<i>L. monocytogenes</i> ^b (inoculum de départ: 210 ⁶ CFU/ml)			
concentration (multiples de la CMI)	<i>nétilmicine</i> (aminoglycoside)	<i>ceftazidime</i> (β-lactame)			<i>gentamicine</i> (aminoglycoside)		<i>ampicilline</i> (β-lactame)	
	1 h	2 h	2 h	8 h	0.5 h	5 h	1 h	5 h
1	0.2	2.2	0.1	2.3	0.21	3.12	0.12	0.70
2	1.7	5.0	0.1	2.7	1.13	stér	0.08	0.75
4*/5	2.8	stér	0.3	3.0	1.63	stér	0.06	0.67
8*/10	3.7	stér	1.0	3.5	2.05	stér	0.13	0.68

* le premier chiffre réfère à *E. coli* et le deuxième, à *L. monocytogenes*

stér = stérilisation de la culture (< 10² bactéries/ml)

^a adapté de la référence (125) avec permission

^b données non publiées de Y. Ouadhriri (1997)

TABLEAU III

Influence de l'augmentation de la concentration d'un antibiotique sur l'intensité de leur effet bactéricide^s (compilation présentée par W.A. Craig à l'Atelier du Séminaire de Pathologie Infectieuse du 13 novembre 1997)

<i>Effet marqué</i> ^a	<i>Effet faible</i> ^b
aminoglycosides fluoroquinolones métronidazole	pénicillines céphalosporines carbapénèmes vancomycine macrolides azithromycine clindamycine tétracyclines*

^s défini comme la diminution de l'inoculum après un temps d'exposition déterminé

^a la réponse est très largement directement proportionnelle à la concentration sur une large gamme de concentrations (typiquement de 1 à 64 fois la CMI)

^b la réponse est quasi maximale à une concentration de 2 à 4 fois la CMI et une augmentation des concentrations n'entraîne donc qu'un accroissement mineur de la vitesse de bactéricidie

* essentiellement statiques (il n'y a donc quasi pas de dose-dépendance au-delà de la CMI)

élevées en tant que telles pour les aminoglycosides, les fluoroquinolones et le métronidazole (et sans doute aussi pour l'ensemble des nitroimidazoles) alors que ceci est largement inutile pour les autres antibiotiques cités.

2. VITESSE DE BACTÉRICIDIE ET INFLUENCE DU TEMPS D'EXPOSITION

Le tableau II, et les nombreuses expériences étudiant la vitesse de bactéricidie des antibiotiques («timed kill curves»), montrent que celle-ci varie fortement d'une classe d'antibiotique à l'autre. En général, les antibiotiques dont l'intensité de la bactéricidie est concentration-dépendante (aminoglycosides surtout, mais aussi fluoroquinolones) présentent une vitesse de bactéricidie élevée. En outre, cette vitesse augmente avec la concentration, permettant d'obtenir rapidement des baisses très importantes de l'inoculum. Ceci renforce la conclusion proposée

ci-dessus que ces antibiotiques ont intérêt - dans un cadre thérapeutique - à être administrés de façon à obtenir des concentrations-pic élevées. On parlera donc d'*antibiotique concentration-dépendant*. Inversément, l'inoculum bactérien ne diminue que lentement avec la plupart des antibiotiques dont l'action est largement indépendante de la concentration (β -lactames, glycopeptides,...). Une baisse importante de l'inoculum ne sera donc obtenue qu'après un temps d'exposition prolongé. On parlera alors d'*antibiotiques temps-dépendants*. Pour ceux-ci, il y aura intérêt, en pratique clinique, à maintenir de la façon la plus prolongée possible une concentration suffisante au site d'infection. Cette conclusion peut paraître paradoxale dans le cas des β -lactames, étant donné que leur mode d'action requiert que les bactéries soient en croissance pour qu'ils puissent agir de façon optimale (9). Cette propriété explique sans doute pourquoi les β -lactames ont une action largement concentration-indépendante comme expliqué ci-dessus, puisque leur activité se trouve diminuée dès le moment où elle se manifeste. Elle rend compte sans doute aussi de la relative lenteur de leur bactéricidie. Mais on conçoit aisément qu'il n'est pas envisageable en clinique de laisser les bactéries croître à un rythme important. Pour les β -lactames, et l'ensemble des antibiotiques temps-dépendants, le maintien d'une concentration efficace pendant un temps prolongé apparaît donc comme la seule solution pratique pour le clinicien d'obtenir une diminution suffisante de l'inoculum.

3. EFFETS DE PREMIÈRE EXPOSITION ET INFLUENCE DU TEMPS SÉPARANT DEUX ADMINISTRATIONS SUCCESSIVES

Si le pouvoir bactéricide de certains antibiotiques, comme les aminoglycosides, est directement en rapport avec leur concentra-

tion lors d'une *première* exposition, ceci n'est plus vrai lors d'une *deuxième* exposition dès lors que celle-ci a lieu dans un intervalle de temps rapproché. On constate en effet que les bactéries ayant survécu à une première exposition aux aminoglycosides deviennent transitoirement réfractaires à l'action de ce type d'antibiotique ou ne sont plus tuées qu'à une vitesse nettement plus faible, et ceci pendant une période qui peut atteindre plusieurs heures. Cet effet dit de «*première exposition*» (10) ou de «*résistance adaptative*» (11) a été clairement observé tant *in vitro* qu'*in vivo*. Le mécanisme moléculaire pourrait en être la liaison très irréversible des aminoglycosides aux ribosomes (voir effets persistants ci-dessous). Chez *Pseudomonas*, ce phénomène a été associé à une réduction de l'accumulation de l'aminoglycoside dans la bactérie suite à une activation préférentielle de sa respiration anaérobie (12). Cet effet de première exposition rend inutile et même inefficace une deuxième exposition à la même concentration et dans un délai rapproché. La conséquence clinique en est que les aminoglycosides n'ont aucun intérêt pharmacodynamique à être administrés de façon continue ou par infusions très fréquentes (13). Un effet similaire mais de moindre durée a été décrit pour les fluoroquinolones de telle sorte qu'il ne devrait pas entacher leur efficacité thérapeutique si les doses sont suffisantes et espacées de plusieurs heures (11, 14).

4. EFFETS PERSISTANTS

Ces termes définissent une action antibactérienne qui se poursuit alors que la concentration de l'antibiotique est tombée à une valeur inférieure à la CMI, voire même après son élimination complète ou quasi-complète (par dilution très importante ou neutralisation, p. ex.). Trois types d'effets persistants peuvent être observés.

A) EFFET POSTANTIBIOTIQUE DIRECT PROPREMENT DIT

Il s'agit du maintien de la suppression de la croissance bactérienne pendant un temps plus ou moins prolongé, après le retrait complet de l'antibiotique. Cet effet, originalement décrit par Eagle & Musselman (15) est maintenant bien établi et caractérisé (16) au point d'être pris en compte systématiquement lors de l'évaluation pré-clinique de la plupart des nouveaux antibiotiques et d'être susceptible d'être mesuré par des méthodes automatiques dans des laboratoires de microbiologie médicale (17). Il est observé pour toutes les classes d'antibiotiques vis-à-vis des bactéries Gram (+), mais demeure généralement modeste (voir p. ex. [18]) sauf pour l'azithromycine [19]). Il est par contre important (plusieurs heures) pour les bactéries Gram (-) dans le cas des antibiotiques affectant directement ou indirectement la synthèse protéique ou la synthèse de l'ADN et ayant une action concentration-dépendante (aminoglycosides, fluoroquinolones [20-22]). Le mécanisme moléculaire en est probablement la lenteur de l'efflux de ces antibiotiques après leur capture et leur transfert dans le cytoplasme bactérien. Les pénicillines, céphalosporines et monobactames ont un effet post-antibiotique court ou nul vis-à-vis des germes Gram (-) (23), probablement parce que ces antibiotiques agissent sans devoir pénétrer dans le cytoplasme bactérien et peuvent donc être élués rapidement. Par contre, les carbapénèmes montrent un effet post-antibiotique net mais plus faible que celui des aminoglycosides (24, 25). Enfin, la combinaison aminoglycoside - β -lactame peut produire un effet post-antibiotique renforcé tant vis-à-vis des germes Gram (+) que Gram (-) (26).

B) EFFETS SUBINHIBITEURS

Ces effets décrivent une diminution de croissance et/ou une perte de viabilité de

bactéries exposées à une concentration en antibiotique inférieure à sa CMI. Les bactéries traitées dans ces conditions montrent fréquemment des altérations morphologiques (27-29) indiquant des perturbations de leur métabolisme, ainsi qu'une sensibilisation aux mécanismes de défenses immunitaires de l'hôte (30, 31). Ces modifications s'accompagnent souvent d'une diminution d'adhérence (voir p. ex. [32]) et de pathogénicité (voir p. ex. [33]), mais ceci n'est pas constant (34). Si la réalité des effets subinhibiteurs n'est pas mise en doute, il est important de souligner qu'il serait très gravement erroné d'*entreprendre* un traitement menant systématiquement à des taux subinhibiteurs, ceci ayant été clairement mis en relation avec l'échec thérapeutique (voir p. ex. [35]). Cependant, on peut considérer qu'au décours d'une administration faite à doses thérapeutiques, les effets subinhibiteurs puissent compléter l'efficacité du traitement en altérant les bactéries résiduelles d'une façon telle que leur recroissance est ralentie. A ce titre, ces effets participeront à augmenter le délai de recroissance bactérienne *in vivo* (voir plus loin).

C) EFFETS DE SENSIBILISATION AUX LEUCOCYTES

Des bactéries exposées à des concentrations d'antibiotiques inhibitrices mais non-tuées apparaissent comme plus sensibles à la phagocytose. Ce phénomène est clairement démontré pour les antibiotiques inhibant la synthèse protéique (voir p. ex. 36-38) et résulte probablement d'altérations des constituants de surface des bactéries. Les bactéries phagocytées après exposition aux antibiotiques pourraient aussi être plus sensibles à la destruction intraphagocytaire (36, 39-41). Ces effets de sensibilisation se maintiennent pendant plusieurs heures après exposition aux antibiotiques, leur réversion exigeant la

synthèse de nouvelles protéines. Ils sont donc susceptibles de s'ajouter à l'effet post-antibiotique proprement dit, le prolongeant d'autant.

L'importance des divers effets persistants présentés ci-dessus est aisément observable et quantifiable chez l'animal (42) où il est même possible de démontrer leur caractère additif (tableau IV). Ceci explique pourquoi le délai de recroissance bactérienne observable *in vivo* après que la concentration d'antibiotique soit tombée en dessous de la valeur de la CMI soit nettement plus long que ce que l'effet post-antibiotique proprement dit ne le laisserait espérer (voir par ex. [43]). La démonstration de ces effets en clinique demeure cependant difficile à réaliser, essentiellement pour des raisons méthodologiques et éthiques. Mais il n'a jamais été observé qu'ils puissent exercer une influence négative sur le résultat d'un traitement bien conduit.

ETUDES EXPÉRIMENTALES

Au-delà des éléments de preuve présentés jusqu'à présent, un grand nombre d'études

expérimentales ont montré l'intérêt des considérations pharmacodynamiques exposées ci-dessus, et ceci dans deux types généraux de modèles, à savoir les modèles dynamiques *in vitro* et les modèles animaux.

1. MODÈLES DYNAMIQUES *IN VITRO*

Ces modèles sont conçus de façon à réaliser les mesures de l'activité anti-bactérienne dans des conditions où la concentration des antibiotiques varie de façon semblable à ce qui prévaut *in vivo*. Ces modèles permettent non seulement d'évaluer l'intérêt de schémas posologiques existants mais surtout d'analyser de façon prospective l'intérêt clinique potentiel de nouveaux schémas (7, 44-47). Les modèles dynamiques permettent aussi de mieux cerner l'intérêt d'associations d'antibiotiques (48-50). Enfin, ils sont particulièrement utiles pour la définition et l'optimisation des schémas thérapeutiques dans des pathologies où l'expérimentation clinique est éthiquement difficile si pas impossible et où les modèles animaux demeurent difficiles à mettre en œuvre (51, 52). Les travaux les plus

TABLEAU IV

Délais à la recroissance bactérienne après exposition à un antibiotique démontrant des effets persistants (données compilées sur base d'études portant sur les aminoglycosides et synthétisées par W.A. Craig au cours de l'Atelier du Séminaire de Pathologie Infectieuse du 13 novembre 1997).

Modèle d'étude	Durée de l'effet persistant	Nature de l'effet persistant
Bouillon de culture (avec dilution importante ^a)	2-3 h	effet postantibiotique
Bouillon de culture (avec dilution faible ^b)	3-5 h	effet postantibiotique + effet subinhibiteur
Animal neutropénique	6-7 h	effet postantibiotique + effet subinhibiteur
Animal non neutropénique	12-14 h	effet postantibiotique + effet subinhibiteur + effet de sensibilisation aux leucocytes

^a exposition à une concentration supérieure à 4 fois la CMI suivie d'une dilution d'un facteur 1000

^b exposition à une concentration supérieure à 4 fois la CMI suivie d'une dilution d'un facteur 10

complets dans ce sens sont ceux ayant porté sur les aminoglycosides (seuls ou en association) et les fluoroquinolones d'une part et les β -lactames d'autre part. En bref, ces travaux ont confirmé le rôle essentiel attribué aux concentrations-pics (C_{max}) et à l'aire sous la courbe (AUC) pour les deux premières classes de molécules. Ils ont par ailleurs bien démontré l'intérêt d'une exposition discontinue aux aminoglycosides associée à une exposition continue aux β -lactames.

2. MODÈLES ANIMAUX

Le modèle animal est, en pratique, le seul qui permette de faire varier *in vivo* de façon importante, systématique et indépendante les trois paramètres pharmacocinétiques-clés que sont la concentration-pic, le temps de maintien de la concentration sérique au-delà de la CMI et l'aire sous la courbe. Pour ce faire, il faut en effet recourir à des schémas posologiques qui seraient pratiquement ou éthiquement inapplicables à l'homme (par exemple, administrer la même dose journalière soit en une injection unique soit en un très grand nombre d'injections (6 à 12) réparties sur les 24 h, de façon à faire varier de façon importante la valeur de la concentration-pic sans faire varier celle de l'aire sous la courbe). En outre, ces modèles permettent de corrélérer la valeur des paramètres étudiés tant avec le succès qu'avec l'échec thérapeutique. C'est pourquoi ils ont un rôle privilégié dans les études destinées à montrer dans quelle mesure les considérations pharmacodynamiques de base exposées ci-dessus et confirmées par les modèles dynamiques *in vitro* trouvent effectivement une application thérapeutique (8, 42, 43, 53-60). Les modèles animaux permettent aussi d'explorer certaines situations particulières et de nuancer ainsi les conclusions des études *in vitro* (par exemple dans le traitement des méningites où

la pénétration de l'antibiotique dans le liquide céphalo-rachidien et sa liaison aux protéines joue un rôle très important (60) au point de modifier les conclusions des études *in vitro*).

Le détail de ces modèles serait fastidieux à exposer ici, mais il est important de savoir qu'ils ont trait la plupart du temps à des infections extracellulaires aiguës et que les paramètres d'efficacité sont soit la mortalité soit l'énumération des bactéries au site d'inoculation, c'est-à-dire des valeurs directement reliées à l'effet antibactérien proprement dit. Leur avantage principal est donc de permettre l'évaluation des propriétés intrinsèques de l'antibiotique, mais l'extrapolation de leurs résultats à des situations cliniques précises (infection à progression lente) ou atypiques (infections intracellulaires) doit rester nuancée.

Malgré ces limites, les modèles animaux ont permis d'obtenir de façon claire les renseignements donnés au tableau V, qui confirment les propriétés pharmacodynamiques de base de chaque classe d'antibiotique telles qu'établies *in vitro* tout en leur donnant une signification clinique et en indiquant clairement quel est l'usage qui peut en être fait en pratique. C'est ainsi que pour des antibiotiques comme les aminoglycosides, dont l'activité dans les modèles animaux semble être directement dépendante à la fois de l'aire sous la courbe (quantité totale injectée) et de la valeur de la concentration-pic, il a été possible d'explorer l'importance du fractionnement de la dose dans des conditions réalisables en clinique. Dans l'interprétation des résultats obtenus avec ces modèles, il a cependant été nécessaire de tenir compte de la différence des vitesses d'élimination des antibiotiques entre l'homme et l'animal, celle-ci pouvant être nettement plus rapide chez les petits rongeurs couramment utilisés dans ces études. Ceci a conduit plusieurs auteurs à développer des modèles «humanisés» (voir

entre autres [57]; il s'agit le plus souvent d'animaux rendus insuffisants rénaux d'une façon telle que la vitesse d'élimination de l'antibiotique soit semblable à ce qu'elle est chez l'homme). Il a ainsi été possible de montrer que la fréquence d'administration optimale des aminoglycosides était, pour une clairance rénale correspondante à celle de l'homme, proche d'une fois par jour (tableau V).

DONNÉES CLINIQUES

Au cours de ces dernières années, plusieurs études cliniques sont venues confirmer

la justesse ou à tout le moins l'intérêt des prédictions établies à partir des concepts explicites ci-dessus et établis dans les divers modèles *in vitro* et *in vivo*. Dans un premier temps, ces études ont surtout examiné la pertinence des schémas d'administration (répartition des doses au cours de la journée, infusion continue *versus* administration en bolus,...) classiquement recommandés, suivant en cela une demande exprimée de façon insistante dès le début des années 1980, et ceci en vue de leur rationalisation. Un grand nombre de ces schémas avaient en effet été établis et enregistrés sans étude pharmacodynamique, sans que leur intérêt ait été démontré de manière comparative à d'autres sché-

TABLEAU V
Paramètres pharmacocinétiques prédictifs de l'efficacité des antibiotiques dans des modèles animaux et en clinique humaine

Classe d'antibiotique	Paramètre prédictif d'efficacité chez l'animal	Paramètre en relation avec l'efficacité chez l'homme	Paramètre sans relation avec l'efficacité chez l'homme	Critère d'efficacité chez l'homme
β-lactames pénicillines céphalosporines carbapénèmes	t > CMI	t > CMI (AUC)	Pic/CMI	t > CMI > 50% t > CMI > 50% t > CMI > 40%
Aminoglycosides	AUC (Pic/CMI)	Pic/CMI (AUC)	t > CMI	Pic/CMI > 8
Fluoroquinolones	AUC (Pic/CMI)	AUC (Pic/CMI)	t > CMI	AUC > 125
Macrolides azithromycine		t > CMI (AUC) AUC		
Glycopeptides		t > CMI (AUC)		
Tétracyclines		t > CMI (AUC)	Pic > CMI	

Explication des sigles:

- t > CMI: temps pendant lequel la concentration sérique demeure supérieure à la CMI
- Pic/CMI: rapport entre la concentration sérique maximale et la CMI
- AUC: rapport entre l'aire sous la courbe et la CMI

mas, et, parfois même, sans base rationnelle claire (61, 62).

AMINOGLYCOSIDES

L'étude du groupe de P. Lietman* à Baltimore (63), réalisée sur une population importante de patients souffrant d'infections graves à germes Gram (-), a pour la première fois bien mis en évidence de façon claire et indiscutable l'intérêt d'obtenir une concentration-pic atteignant d'emblée une valeur de 8 fois de la CMI (le succès thérapeutique étant directement en relation avec le rapport concentration-pic/CMI, avec un optimum approchant 95% pour cette valeur de 8). Cette observation clinique, associée aux données pharmacodynamiques montrant l'existence d'un effet post-antibiotique prolongé et démontrant l'inutilité d'administrer des doses rapprochées, a permis d'initier à partir des années 1988-1990 un processus qui a mené au changement du schéma posologique des aminoglycosides (c.-à-d. leur administration en une dose unique journalière et non plus en divisant la dose journalière en 3 administrations toutes les 8 h ou 2 administrations toutes les 12 heures [selon les produits et sans qu'il y ait de différence de propriétés pharmacocinétiques entre eux!]), comme cela était repris dans les notices et documents d'enregistrement. Outre son intérêt thérapeutique, le schéma unique permet aussi de réduire la toxicité en raison du caractère saturable de la capture des aminoglycosides par les tissus cochléaire et rénal (65, 66; voir aussi 67 et 68). Globalement, et sur un ensemble portant maintenant sur plus de 4 000 observations documentées se rapportant à la plupart des grandes indications

des aminoglycosides, y compris les patients neutropéniques, il a été montré que le schéma unique permet d'obtenir une légère augmentation de l'efficacité et une légère diminution de toxicité, associées à une réduction significative des coûts journaliers (ce sujet, et les analyses pertinentes sont discutés en détail dans plusieurs articles de revue (69-72); les études cliniques réalisées ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses (73-77) et un éditorial récent (78) suggère que ce nouveau schéma d'administration peut être considéré comme définitivement acquis, même si des voix divergentes continuent à se faire entendre (79) ou si des interrogations subsistent quant à la manière précise de mettre en œuvre ce concept (80). Une étude récente (81) suggère en outre que l'administration de cette dose unique est moins toxique lorsqu'elle est réalisée pendant la période de veille du patient plutôt que pendant la période de repos (minuit - 7 h).

Enfin, il paraît admis que ce schéma simplifie la surveillance thérapeutique des aminoglycosides (82, 83) en permettant de la restreindre aux situations où l'on peut craindre de grandes anomalies du volume de distribution et/ou de la constante d'élimination. On peut aussi espérer qu'il permettra une diminution de l'émergence de résistance survenant par sélection de populations bactériennes moyennement ou peu sensibles, puisque celles-ci seront en principe plus efficacement éradiquées par les concentrations-pic obtenues. Ce point n'est cependant pas encore démontré (13).

FLUOROQUINOLONES

Les études du groupe de J.J. Schentag à Buffalo (84), réalisées sur des patients atteints d'infections pulmonaires nosocomiales, a montré que le paramètre le plus prédictif de l'efficacité thérapeutique de la ciprofloxacine

* Le Professeur P. Lietman a été l'hôte du Séminaire de Pathologie Infectieuse en 1994 et son exposé, dans un domaine très différent, a fait l'objet d'une chronique dans Louvain Médical (64).

était le rapport «Aire Sous la Courbe/CMI» (désigné couramment par l'acronyme AUIC (Area Under the curve over the minimal Inhibitory Concentration), qui doit atteindre au moins une valeur de 125 h. Ce point est illustré à la figure 3 (panneau A). L'AUC s'exprime en unités de temps, ce qui peut surprendre mais résulte simplement de l'opération mathématique réalisée ($[g.L^{-1}.t]/[g.L^{-1}]$) et n'implique absolument pas que le temps soit le seul élément déterminant. Une valeur de 125 h pour l'AUC correspond en fait à assurer une concentration sérique stable de l'antibiotique à pratiquement 5.2 fois la CMI tout au long des 24 h (125/24). En administration disconti-

nue, il faut tenir compte à la fois de la demi-vie du produit, de la fréquence d'administration et du pic sérique réalisé. Pour une molécule ayant une demi-vie de 4 heures, une AUIC de 125 h sera obtenue si le pic sérique atteint une valeur de 10 fois la CMI dans un schéma biquotidien et de 6,5 fois la CMI dans le schéma triquotidien. Ces chiffres doivent être doublés si la molécule présente une demi-vie de 2 heures.

Ceci permet de proposer deux démarches d'intérêt clinique immédiat. Tout d'abord, il est possible, sur base de la connaissance de la CMI du germe en cause et des propriétés pharmacocinétiques des fluoroquinolones, d'établir la quantité d'antibiotique qui doit

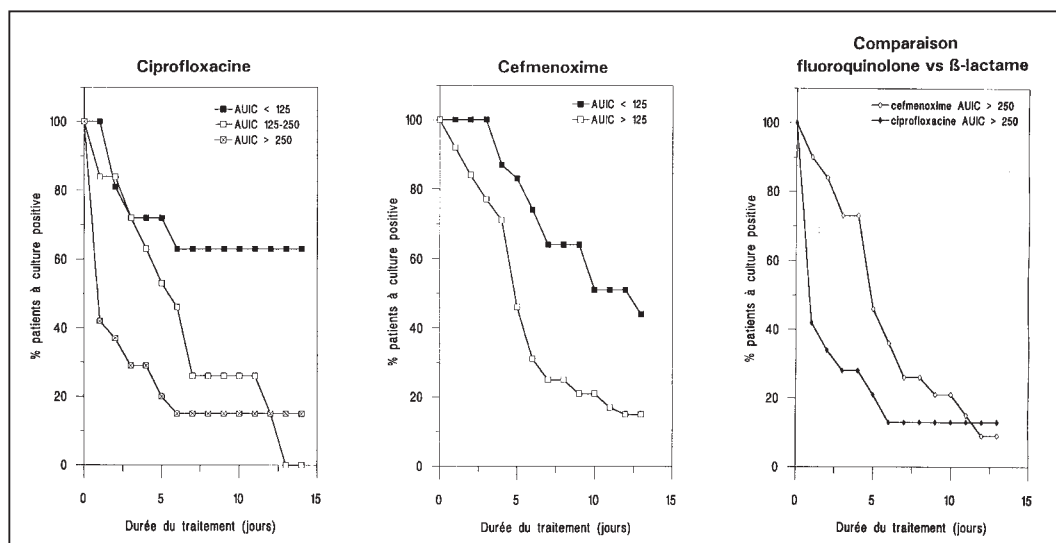


Fig. 3

L'AUC comme critère d'efficacité des traitements antibiotiques dans des infections pulmonaires basses nosocomiales. Les graphiques montrent l'évolution du pourcentage de patients présentant une culture négative en fonction du temps de traitement après stratification en groupes discrets en fonction de la valeur d'AUC observée.

Panneau A: Application au cas de la ciprofloxacine (un antibiotique à action dose-dépendante). Données de la réf. 74.

Panneau B: Application au cas de la cefménoxime (une β -lactame de 3^e génération à activité temps-dépendante). Données de la réf. 17. Une stratification des patients présentant une AUIC > 125 en deux groupes (125-250 et > 250) ne montre pas de différence importante; comme une AUIC de 125 dans ce cas précis correspond à un temps de persistance du taux sérique au-delà de la CMI d'environ 70% du temps total, ce manque d'effet d'une augmentation de la dose démontre que la concentration sérique en tant que telle est peu importante dès que le temps de résidence critique est atteint.

Panneau C: Comparaison de la vitesse d'éradication de la ciprofloxacine et de la cefménoxime chez les patients où toutes deux ont atteint des valeurs d'AUC > 250. Données des réf. 17 et 74. On voit que la fluoroquinolone est plus rapidement bactéricide (antibiotique concentration-dépendant) mais que l'effet antibactérien global après 10 jours est semblable.

être administrée pour obtenir une valeur d'AUC de 125. Ce calcul peut sembler fastidieux, mais le tableau VI donne un aperçu des valeurs d'AUC obtenues avec la ciprofloxacine pour trois schémas d'administration et divers organismes d'intérêt. On voit que pour certains organismes, l'échec thérapeutique est hautement probable, tandis que pour d'autres, il ne peut être évité que moyennant une posologie journalière très élevée. Réciproquement, la fixation de l'AUC à une valeur de 125 h permet de calculer pour chaque posologie une valeur de CMI maximale acceptable pour le germe en cause (tableau VII). On voit que ceci conduit à proposer des valeurs de CMI maximales plus basses que celles communément admises (points critiques («break points») ou indiquées dans les documents d'enregistrement, ce qui était déjà soupçonné pour d'autres molécules dès 1980 (62).

Les données du panneau B de la figure 3 suggèrent que le paramètre d'AUC serait susceptible de déterminer également l'efficacité thérapeutique des β -lactames (85), mais ceci ne fait pas l'unanimité (86). Nous pensons toutefois que ce paramètre peut revêtir un caractère prédictif dans le cas des β -lac-

tames si on l'associe à la notion d'administration fréquente. Dans ces conditions, en effet, l'AUC donnera une mesure directe de la quantité d'antibiotique à administrer (ou inversement la valeur de CMI au-delà de laquelle les échecs thérapeutiques sont à craindre), l'administration fréquente assurant que sa concentration est maintenue à un niveau acceptable pendant un intervalle de temps suffisant. Un point intéressant montré par l'étude illustrée à la figure 3 (panneau C) est aussi le fait que l'éradication bactérienne se fait à un rythme nettement plus lent avec la β -lactame étudiée qu'avec la fluoroquinolone à laquelle elle est comparée, ce qui est en accord avec les considérations pharmacodynamiques de base exposées ci-dessus.

β -LACTAMES

La reconnaissance du fait que les β -lactames ne présentent qu'une bactéricidie relativement lente, sans effet de concentration important ni effet post-antibiotique marqué, justifie que le schéma d'administration recommandé en cas d'infection grave soit le plus souvent celui de prises répétées et à

TABLEAU VI

Sensibilité d'organismes pathogènes à la ciprofloxacine (iv) et profil d'activité prédite chez des patients présentant une clairance à la créatinine de 50 ml/min (résultats empruntés à la référence [126], avec permission)

Pathogène	MIC (mg/l)	AUC pour une administration iv		
		300 mg toutes les 12 h	400 mg toutes les 12 h	400 mg toutes les 8 h
<i>H. influenzae</i>	0.008	3875	5125	7750
<i>E. coli</i>	0.01	3100	4100	6200
<i>Klebsiella spp</i>	0.12	258	342	517
<i>E. cloacae</i>	0.2	155	205	310
<i>Serratia spp</i>	0.68	46	61	92
<i>Pseudomonas spp</i>	0.5	62	82	124
<i>Staphylococcus spp</i>	0.5	62	82	124

Les données indiquées en caractères italiques gras indiquent les valeurs d'AUC inférieures à 125; les dosages qui y conduisent risquent de mener à un échec thérapeutique.

TABLEAU VII

Calcul des valeurs de CMI maximales admissibles d'un germe typique vis-à-vis des principales fluoroquinolones sur base de leur AUC telle qu'elle peut être observée chez un sujet normal recevant la dose moyenne recommandée dans la notice^a et permettant d'obtenir une AUC ≥ 125 h^b, en comparaison avec les valeurs de CMI critiques conventionnelles considérées comme autorisant la mise en œuvre d'un traitement. On voit que, sur base du calcul de l'AUC, il conviendrait pour plusieurs molécules, soit de diminuer la valeur des CMI critiques soit d'augmenter les posologies (les valeurs d'AUC sont directement proportionnelles aux doses administrées).
Tableau adapté des données présentées par J.J. Schentag

	<i>Dose (mg/24 h)^c</i>	<i>AUC (mg.h/l)</i>	<i>CMI calculée pour AUC = 125^d</i>	<i>CMI critique</i>	
				<i>Selon la notice^{a,e}</i>	<i>Normes NCCLS^f</i>
Norfloxacin	800	14	0.125	*	4 - 16
Ciprofloxacine	400	17	0.125	≤ 1	1 - 4
Ofloxacine	400	66	0.5	≤ 2	2 - 8
Fléroxacin	400	170	1	≤ 2	2 - 8
Péfloxacin	800	108	1	≤ 1	2 - 8

^a notice telle que reprise au Compendium 1997 de l'Association Générale de l'Industrie du Médicament (AGIM)

^b AUC (Area Under the curve divided by the minimum Inhibitory Concentration) = AUC/CMI

^c dose moyenne recommandée dans la notice

^d AUC/125 et ramené à la valeur de dilution la plus proche (dilutions géométriques à partir de 1)

^e CMI des germes considérés comme sensibles (*: pas de valeur mentionnée pour la norfloxacine)

^f points critiques (break points) de sensibilité (valeur inférieure) et de résistance (valeur supérieure) selon le *National Committee for Clinical Laboratory Standards* américain.

faible intervalle (4 à 8 heures maximum). L'analyse rétrospective d'une série d'études cliniques d'infections respiratoires où étaient à la fois enregistrés les paramètres pharmacocinétiques, la CMI des organismes en cause et l'efficacité du traitement a permis d'établir la nécessité, pour la concentration sérique, de demeurer supérieure à la CMI pendant au moins 50% du temps (tableau VIII). Les résultats favorables montrés à la figure 3 (panneau B) concernant la cefménoxine lorsque son AUC excède 125 h correspondent en fait à des données cliniques de patients pour lesquels le temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique a été maintenue à une concentration supérieure à sa CMI excédait 70%.

La plupart des β -lactames ayant une demi-vie courte (< 2 h), leur administration en deux prises ne peut donc s'envisager, à l'opinion des auteurs de cette chronique et sur base des données présentées par les conférenciers cités, que pour des germes bien sensibles. En effet, en cas de schéma biquotidien, il faut réaliser une concentration pic atteignant près de 32 fois la CMI de l'organisme combattu si l'on veut que le taux sérique demeure supérieur à celle-ci pendant une période de neuf heures au moins.

Ces considérations et l'analyse des propriétés pharmacodynamiques des β -lactames ont amené à poser d'abord la question (87) et ensuite à promouvoir l'usage des β -lactames en infusion continue dans les cas d'infections

TABLEAU VIII

Corrélation entre efficacité clinique des céphalosporines et temps pendant lequel leur concentration plasmatique est supérieure à la CMI dans des infections respiratoires causées par deux germes caractéristiques.
(Données compilées et présentées par W.A. Craig à l'Atelier du Séminaire de Pathologie Infectieuse du 13 novembre 1997, établies sur base de l'analyse rétrospective d'études cliniques)

Antibiotique	Dosage	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		<i>Haemophilus influenzae</i>	
		<i>t</i> > CMI ^a	Efficacité	<i>t</i> > CMI ^a	Efficacité
Cefaclor	500 mg bid	30%	33%	13%	0%
500 mg tid	500 mg tid	45%	92%	20%	44%
500 mg qid	500 mg qid	60%	100%	27%	71%
Cefuroxime	250 mg bid	63%	95%	48%	94%

^a en % de la durée totale du traitement

bid = dose journalière en 2 prises à 12 h d'intervalle

tid = dose journalière divisée en 3 prises à 8 h d'intervalle

graves (88-93) ou causées par des germes difficiles à traiter (94). Un certain nombre de résultats cliniques intéressants ont été obtenus (95-102). Des études pharmacocinétiques (91, 103-105) et pharmacoeconomiques (106) y ont été consacrées et ont conclu à son intérêt. Une difficulté pratique est cependant le manque relatif de stabilité des β -lactames en solution, ce qui impose le renouvellement régulier des préparations (parfois plus d'une fois par jour en fonction de la molécule choisie). Un risque potentiel de toxicité ne peut pas non plus être écarté sur base de certaines données animales (107), mais ceci ne semble pas se matérialiser dans les conditions cliniques. L'administration des β -lactames en infusion continue représente donc un moyen potentiellement intéressant pour augmenter leur efficacité, mais ceci demande encore de faire l'objet d'études soigneuses avant de pouvoir être recommandé en clinique courante.

MACROLIDES

A l'exception de l'azithromycine, la plupart des études cliniques conduites avec ces

antibiotiques dans des cas d'infections graves et ayant permis de démontrer une efficacité indiscutable du médicament (voir e.a. [108] et [109], ainsi que [110] pour revue), l'ont été dans des conditions où l'administration du macrolide étudié est faite avec un intervalle de temps entre deux prises qui n'excède pas quatre fois leur demi-vie (soit une fréquence de 3 à 4 fois par jour pour l'érythromycine (demi-vie d'environ 2 h), de 2 à 3 fois pour la clarithromycine (demi-vie de 3-4 h), et de 2 fois pour la roxithromycine (demi-vie de 10 h; le maintien d'une administration biquotidienne dans le cas de la roxithromycine est principalement dicté par la difficulté de dépasser des doses unitaires de 150 mg chez l'adulte [3 mg/kg chez l'enfant]). Les résultats cliniques satisfaisants obtenus avec l'azithromycine administrée en une seule prise par jour (voir [110] et par exemple [111-113]) s'expliquent par la très longue durée de vie de cet antibiotique tant dans le sang ($t_{1/2} \approx 15$ h) (114) que dans les tissus ($t_{1/2} > 40$ h [115] ainsi que par l'existence d'un effet post-antibiotique important (voir ci-dessus).

AUTRES ANTIBIOTIQUES

Les données cliniques concernant les autres classes d'antibiotiques sont plus fragmentaires. Le fait que les glycopeptides aient clairement une activité temps-dépendante a fait entreprendre des études cliniques examinant l'intérêt de leur administration sous forme d'infusions continues dans des infections sévères ou difficiles à traiter (100, 116-120). Des études complémentaires sont cependant nécessaires (121) car l'effet post-antibiotique prolongé de la vancomycine pourrait rendre suffisante son administration en bolus si ceux-ci sont répétés à une fréquence plus élevée que celle classiquement recommandée (par ex. toutes les 6 h plutôt que toutes les 12 h).

Les tétracyclines représentent typiquement le type d'antibiotique dont la concentration doit rester supérieure à la CMI de façon constante étant donné que leur effet est uniquement bactériostatique. Ceci justifie parfaitement les différences de schémas posologiques entre tétracyclines à durée de vie courte (8 à 10 h; oxytétracycline, tétracycline) qui doivent être administrées de 2 à 4 fois par jour et celles à vie longue (16 à 18 h; doxycycline, minocycline) qui peuvent être administrées en une prise journalière.

La clindamycine a été utilisée en infusion continue dans des cas compliqués d'infections chirurgicales (122) et pour améliorer sa distribution dans l'os (123), mais il n'existe pas de données précises montrant le rôle de ce schéma pour ce type d'antibiotique.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La connaissance des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques permet aujourd'hui d'envisager leur emploi de façon nettement plus rationnelle qu'auparavant en

ce qui concerne leur posologie et leurs schémas d'administration. La notion que certains antibiotiques sont temps-dépendants alors que d'autres sont concentration-dépendants doit permettre au clinicien d'adapter son traitement et de rechercher un usage optimal des produits dont il dispose. L'expérience de centres ayant mis en œuvre les principes exposés dans cet article semble encourageante, tant en ce qui concerne l'amélioration des traitements appliqués aux patients à titre individuel que dans une perspective plus large de diminution des risques de résistance et de contrôle des coûts globaux (124). Le développement de programmes concertés, réunissant cliniciens, microbiologistes et pharmaciens et visant à implémenter les principes pharmacodynamiques, tout en modulant leur application en fonction des situations locales, serait donc d'un grand intérêt en pathologie infectieuse.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement les Professeurs W.A. Craig, J.J. Schentag et Ch. Nightingale pour leurs aides et conseils et pour avoir autorisé l'inclusion de données non publiées. F.V.B. et D.T. sont respectivement Collaborateur Scientifique et Aspirant du Fonds National de la Recherche Scientifique. Y.O. est boursier dans le cadre du Programme d'Actions de Recherche Concertées 94-99/172 de la Communauté Française de Belgique.

SUMMARY

Optimization of Antibacterial Treatment based on Pharmacodynamic Properties of Antibiotics

Antibiotics of different classes are characterized by markedly distinct pharmacodynamic properties which are important to consi-

der for their optimal use. This paper reviews the experimental and clinical data which have led to their discovery. β -lactams, glycopeptides, macrolides and tetracyclines are largely *dose-independent* and *time-dependent* antibiotics for which the time above the MIC is the main predictor of efficacy. These antibiotics should therefore be administered frequently, and there is no direct advantage in creating high peak levels *per se*. To the contrary, fluoroquinolones and aminoglycosides are antibiotics which are primarily *concentration-dependent*. For fluoroquinolones, the best predictor of efficacy is the ratio between the area under the curve of the serum concentration versus time and the

MIC of the offending organism, whereas for aminoglycosides a large ratio between the serum peak concentration and the MIC affords optimal activity. Thus fluoroquinolones gain in being dosed at sufficiently large daily doses but frequently that dose can be splitted in several administrations. Conversely, aminoglycosides will be very more effective and less toxic when administered intermittently, which led to design to once-a-day administration scheme. Optimization of antibiotic treatments is likely to be an important determinant for an improved, more cost-effective management of the infective pathology as well as for the prevention of bacterial resistance.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. PECHÈRE J.C. - Les causes d'échec du traitement antibiotique. In M. SCHORDERET (ed) - Pharmacologie: des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, pp. 667-670, Slatkine, Genève, Suisse, 1992.
2. MacGowan A.P., Bowker K.E. - Pharmacodynamics of antimicrobial agents and rationale for their dosing. *J Chemother* 9: 64-73, 1997.
3. VOGELMAN B., CRAIG W.A. - Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr* 108 (5): 835-840, 1986.
4. DRUSANO G.L. - Pharmacology of anti-infective agents. In G.L. MANDELL, J.E. BENNETT and R. DOLIN (ed) - Principles and practice of infectious diseases, pp. 225-232, Chirchill Livingstone, New York, NY, USA, 1995.
5. BENET L.Z., KROETZ D.L., SHEINER L.B. - Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In J.G. HARDMAN, L.E. LIMBIRD, P.B. MOLINOFF, R.W. RUDDON, and A. GOODMAN GILMAN (ed) - The pharmacological basis of therapeutics, pp. 3-28, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 1996.
6. HYATT J.M. - The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 28: 143-160, 1995.
7. BLÄSER J., STONE B.B., ZINNER S.H. - Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1054-1060, 1987.
8. CRAIG W.A., EBERT S.C. - Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis* 74 (Suppl.): 63-70, 1991.
9. MAIDHOF H., JOHANNSEN L., GIESBRECHT P. - Onset of penicillin-induced bacteriolysis in staphylococci is cell cycle dependent. *J Bacteriol* 171: 2252-2257, 1989.
10. DAIKOS G.L., LOLANS V.T., JACKSON G.G. - First-exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 117-123, 1991.
11. GOULD I.M., MILNE K., JASON C. - Ionic binding, adaptive resistance and post-antibiotic effect of netilmicin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 27: 741-748, 1991.
12. KARLOWSKY J.A., HOBAN D.J., ZHANEL G.G. - Altered denA and anr gene expression in aminoglycoside adaptive resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 40: 371-376, 1997.
13. KARLOWSKY J.A., ZELENITSKY S.A., ZHANEL G.G. - Aminoglycoside adaptive resistance. *Pharmacotherapy* 17: 549-555, 1997.
14. GOULD I.M., MILNE K., JASON C. - Concentration-dependent bacterial killing, adaptive resistance and post-antibiotic effect of ciprofloxacin alone and in combination with gentamicin. *Drugs Exp Clin Res* 16: 621-628, 1990.
15. EAGLE H., MUSSELMAN A.D. - The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. *J Bacteriol* 58: 475-490, 1949.
16. MACKENZIE F.M., GOULD I.M. - The post-antibiotic effect. *J Antimicrob Chemother* 32: 519-537, 1993.
17. JASON A.C., MACKENZIE F.M., GOULD I.M. - Automatic procedures for measuring post-antibiotic effect and determining random errors. *J Antimicrob Chemother* 34: 669-678, 1994.

18. DRABU Y.J., BLAKEMORE P.H. - Comparative post-antibiotic effect of five antibiotics against ten aerobic gram-positive cocci. *Drugs Exp Clin Res* 16: 557-563, 1990.
19. DEBBIA E.A., MOLINARI G., SCHITO G.C. - Post-antibiotic effect of azithromycin on respiratory tract pathogens. *Drugs Exp Clin Res* 16: 615-619, 1990.
20. ZHANEL G.G., CRAIG W.A. - Pharmacokinetic contributions to postantibiotic effects. Focus on aminoglycosides. *Clin Pharmacokinet* 27: 377-392, 1994.
21. FUENTES F., MARTIN M.M., GOMEZ LUS M.L., PRIETO J. - Pharmacodynamic effects of ciprofloxacin, fleroxacin and lomefloxacin in vivo and in vitro. *Chemotherapy* 42: 354-362, 1996.
22. BARMADA S., KOHLEPP S., DWORKIN R., GILBERT D. - Correlation of tobramycin-induced inhibition of protein synthesis with postantibiotic effect in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 2678-2683, 1993.
23. CRAIG W. - Pharmacokinetic and experimental data on beta-lactam antibiotics in the treatment of patients. *Eur J Clin Microbiol* 3: 575-578, 1984.
24. BAQUERO F., CULEBRAS E., PEREZ DIAZ J.C., MEDRANO J.C., VICENTE M.F. - Postantibiotic effect of imipenem on gram-positive and gram-negative micro-organisms. *J Antimicrob Chemother* 18: 47-59, 1986.
25. HIKIDA M., YAMAZAKI Y., KAWASHIMA K., NISHIKI K., MITSUHASHI S. - Postantibiotic effect of carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antibiot (Tokyo)* 48: 891-892, 1995.
26. BUXBAUM A., GEORGOPOULOS A. - Postantibiotic effect of ceftriaxone and gentamicin alone and in combination on *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus viridans*. *Infection* 24: 459-464, 1996.
27. LORIAN V., ATKINSON B. - Abnormal forms of bacteria produced by antibiotics. *Am J Clin Pathol* 64: 678-688, 1975.
28. LORIAN V. - Concentration subinhibitrice des antibiotiques. Effets sur la morphologie et la croissance. *Pathol Biol (Paris)* 25: 291-298, 1977.
29. LORIAN V., ERNST J., AMARAL L. - The post-antibiotic effect defined by bacterial morphology. *J Antimicrob Chemother* 23: 485-491, 1989.
30. ATKINSON B.A., AMARAL L. - Sublethal concentrations of antibiotics, effects on bacteria and the immune system. *Crit Rev Microbiol* 9: 101-138, 1982.
31. GOTTFREDSSON M., ERLENDSDOTTIR H., GUDMUNDSSON A., GUDMUNDSSON S. - Ultrastructural alterations of bacteria during the postantibiotic effect. *Chemotherapy* 39: 153-162, 1993.
32. GISMONDO M.R., CHISARI G., LUPO G. - Effect of clindamycin on adherence of coagulase-negative *Staphylococcus* to surgical nets. *G Chir* 11: 234-237, 1990.
33. GEERS T.A., BAKER N.R. - The effect of sublethal levels of antibiotics on the pathogenicity of *Pseudomonas aeruginosa* for tracheal tissue. *J Antimicrob Chemother* 19: 569-578, 1987.
34. Kernodle D.S., McGraw P.A., Menzies B.E., Voladri R.K., Harschman S. - Growth of *Staphylococcus aureus* with nafcillin in vitro induces alpha-toxin production and increases the lethal activity of sterile broth filtrates in a murine model. *J Infect Dis* 172: 410-419, 1995.
35. ANDERSON E.T., YOUNG L.S., HEWITT W.L. - Simultaneous antibiotic levels in «breakthrough» gram-negative rod bacteremia. *Am J Med* 61: 493-497, 1976.
36. PRUUL H., McDONALD P.J. - Enhancement of leukocyte activity against *Escherichia coli* after brief exposure to chloramphenicol. *Antimicrob Agents Chemother* 16: 695-700, 1979.
37. MILATOVIC D. - Effect of subinhibitory antibiotic concentrations on the phagocytosis of *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol* 1: 97-101, 1982.
38. NOVELLI A., MAZZEI T., CASSETTA M.I., CONTI S. - In vitro postantibiotic effect and postantibiotic leukocyte enhancement of tobramycin. *J Chemother* 7: 355-362, 1995.
39. ELLIOTT G.R., PETERSON P.K., FREIBERG M.R., HOIDAL J.R., QUIE P.G. - Influence of subinhibitory concentrations of penicillin, cephalothin and clindamycin on *S. aureus* growth in human phagocytic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 22: 781-784, 1982.
40. SCHLAEFFER F., BLASER J., ZINNER S. - Enhancement of leucocyte killing of resistant bacteria selected during exposure to aminoglycosides or quinolones. *J Antimicrob Chemother* 25: 941-948, 1990.
41. RAMADAN M.A., TAWFIK A.F., GEMMELL C.G. - Post-antibiotic effect of azithromycin and erythromycin on streptococcal susceptibility to phagocytosis. *J Med Microbiol* 42: 362-366, 1995.
42. CRAIG W.A. - Post-antibiotic effects in experimental infection models: relationship to in-vitro phenomena and to treatment of infections in man. *J Antimicrob Chemother* 31 Suppl D: 149-158, 1993.
43. SANDE M.A., KORZENIOWSKI O.M., BRENNAN R.O., ZAK O., SCHELD W.M. - Intermittent or continuous therapy of experimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* in rabbits: preliminary observations on the postantibiotic effect in vivo. *Rev Infect Dis* 3: 98-109, 1981.
44. SCHUMACHER G.E. - Pharmacokinetic and microbiologic evaluation of antibiotic dosage regimens. *Clin Pharm* 1: 66-75, 1982.
45. BLÄSER J., STONE B.B., ZINNER S.H. - Impact of netilmicin regimens on the activities of ceftazidime-netilmicin combinations against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 28: 64-68, 1985.
46. BLÄSER J. - Efficacy of once- and thrice-daily dosing of aminoglycosides in in vitro models of infection. *J Antimicrob Chemother* 27: 21-28, 1991.
47. MADARAS-KELLY K.J., ØSTERGAARD B.E., ROTSCHAFER J.C. - Twenty-four-hour area under the concentration-time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using strains of *Pseudomonas aeruginosa* and in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 627-632, 1996.
48. ZINNER S.H., BLASER J. - In vitro studies of antibiotic combinations with special emphasis on the evaluation of newly developed methods. *J Antimicrob Chemother* 17: 1-5, 1986.
49. ZINNER S.H., DUDLEY M., BLASER J. - In vitro models for the study of combination antibiotic therapy in neutropenic patients. *Am J Med* 80: 156-160, 1986.
50. DUDLEY M.N., BLASER J., MAYER K.H., ZINNER S.H. - Combination therapy with ciprofloxacin plus azlocillin against *Pseudomonas aeruginosa*: effect of simultaneous versus staggered administration in an in vitro model of infection. *J Infect Dis* 164: 499-506, 1991.

51. BESNIER J.M., CHOUTET P. - Medical treatment of infective endocarditis: general principles. *Eur Heart J* 16: 72-74, 1995.
52. SCHWANK S., BLASER J. - Once - versus thrice-daily netilmicin combined with amoxicillin, penicillin, or vancomycin against *Enterococcus faecalis* in a pharmacodynamic in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 2258-2261, 1996.
53. BAKKER-WOUDENBERG I.A., VAN DEN BERG J.C., MICHEL M.F. - Efficacy of continuous versus intermittent administration of penicillin G in *Streptococcus pneumoniae* in normal and immunodeficient rats. *Eur J Clin Microbiol* 3: 131-135, 1984.
54. LAVOIE G.Y., BERGERON M.G. - Influence of four modes of administration on penetration of aztreonam, cefuroxime, and ampicillin into intestinal fluid and fibrin clots and on in vivo efficacy against *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 28: 404-412, 1985.
55. FERNANDES P.B., SWANSON R.N., MacDONALD E.J., RAMER N. - Effect of dosing intervals on efficacy of clarithromycin and erythromycin in mouse infection model. *Drugs Exp Clin Res* 14: 441-444, 1988.
56. GERBER A.U. - Impact of the antibiotic dosage schedule on efficacy in experimental soft tissue infections. *Scand J Infect Dis Suppl* 74: 147-154, 1990.
57. GUDMUNDSSON S., EINARSSON S., MOFFAT J., BAYER W., CRAIG W.A. - The post-antibiotic effect of antimicrobial combinations in a neutropenic murine thigh infection model. *J Antimicrob Chemother* 31: 177-191, 1993.
58. ELKHAILI H., POMPEI D. PET, LINGER L., SALMON J., LEVEQUE D., JEHL F. - Pharmacocinétique de l'amikacine in vivo et sa pharmacodynamie en association avec le cefepime, ceftazidime et meropenem dans un modèle in vitro/ex vivo de microporc. *Pathol Biol (Paris)* 45: 347-356, 1997.
59. XIONG Y.-Q., CAILLON J., DRUGEON H., BARON D., PÔTEL G., BAYER A.S. - Adaptive resistance of *Pseudomonas aeruginosa* induced by aminoglycosides and killing kinetics in a rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 823-826, 1997.
60. MENG X., NIGHTINGALE C.H., QUINTILIANI R. - Determination of the in vivo post-antibiotic effect of ciprofloxacin and rifampicin. *J Antimicrob Chemother* 36: 987-996, 1995.
61. HENRICKX J.N., SCHUMACHER G.E. - Using pharmacokinetics in drug therapy. VIII: pharmacokinetic evaluation of antibiotic dosage regimens. *Am J Hosp Pharm* 37: 1356-1366, 1980.
62. KUNIN C.M. - Dosage schedules of antimicrobial agents: a historical review. *Rev Infect Dis* 3: 4-11, 1981.
63. MOORE R.D., LIETMAN P.S., SMITH C.R. - Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 155: 93-99, 1987.
64. VAN BAMBEKE F., NACHEGA J., TULKENS P.M. - Traitement des infections Herpes simplex, Varicella zoster et Cytomegalovirus. *Louvain Med* 116: 735-744, 1996.
65. GIULIANO R.A., VERPOOTEN G.A., WEDEEN R., DE BROE M.E. - In vivo uptake kinetics of aminoglycosides in the kidney cortex of rats. *J Pharmacol Exp Ther* 236: 470-475, 1986.
66. TRAN BA HUY P., BERNARD P., SCHACHT J. - Kinetics of gentamicin uptake and release in the rat: comparison of inner ear tissues and fluids with other organs. *J Clin Invest* 77: 1492-1500, 1986.
67. TULKENS P.M., CLERCKX-BRAUN F., IBRAHIM S., KALAY Z., JACQMIN P.H., GERSDORFF M. - Safety and efficacy of aminoglycosides once-a-day: experimental data and randomized, controlled evaluation in patients suffering from pelvic inflammatory disease. *J Drug Devel* 1 (Suppl. 3): 71-82, 1988.
68. TULKENS P.M. - Nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Lett* 46: 107-123, 1989.
69. GILBERT D.N. - Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 399-405, 1991.
70. CRAIG W.A. - Antibiotic selection factors and description of a hospitalbased outpatient antibiotic therapy program in the U.S.A. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14: 636-642, 1995.
71. FREEMAN C.D., NICOLAU D.P., NIGHTINGALE C.H. - Once daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 39: 677-686, 1997.
72. BLAM M.E., HAMMER G.S. - Extended interval dosing of aminoglycosides. *M Sinai J Med* 64: 386-391, 1997.
73. BARZA M., Ioannidis J.P., Lau J. - Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *Brit Med J* 312: 338-345, 1996.
74. BLÄSER J., KONIG C. - Once-daily dosing of aminoglycosides. *Eur J Microbiol Infect Dis* 14: 1029-1038, 1995.
75. HATALA R., DINH T.T., COOK D.J. - Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 24: 810-815, 1997.
76. ALI M.Z., GOETZ M.B. - A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 24: 796-809, 1997.
77. BAILEY T.C., LITTLE J.R., REICHLEY R.M., DUNAGAN W.C. - A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 24: 786-795, 1997.
78. GILBERT D.N. - Editorial Response: meta-analyses are no longer required for determining the efficacy of single daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 24: 816-819, 1997.
79. BERTINO J.S., ROTSCHAER J.C. - Editorial response: single daily dosing of aminoglycosides. A concept whose time has not yet come. *Clin Infect Dis* 24: 820-823, 1997.
80. BARCLAY M.L., BEGG E.J., HICKLING K.G. - What is the evidence for once-daily aminoglycoside therapy? *Clin Pharmacokinet* 27: 32-48, 1994.
81. PRINS J.M., WEVERLING G.J., SPEELMAN P. - Circadian variations in serum levels and the renal toxicity of aminoglycosides in patients. *Clin Pharmacol Ther* 62: 106-111, 1997.
82. PRINS J.M., KOOPMANS R.P., KUIJPER E.J., SPEELMAN P. - Easier monitoring of aminoglycoside therapy with once-daily dosing schedules. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14: 531-535, 1995.
83. PRINS J.M., WEVERLING G.J., VAN KETEL R.J., SPEELMAN P. - Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside schedule and guidelines for monitoring therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 2494-2499, 1996.
84. FORREST A., NIX D.E., GOSS T.F., BIRMINGHAM M.C., SCHENTAG J.J. - Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1073-1081, 1993.
85. SCHENTAG J.J., NIX D.E., ADELMAN M.H. - AUC-the universal parameter within the constraint of a

- reasonable dosing interval [editorial. *Ann Pharmacother* 30: 1029-1031, 1996.
86. DALLA COSTA T., DERENDORF H. - AUC a general target for the optimization of dosing regimens of antibiotics? *Ann Pharmacother* 30: 1024-1028, 1996.
 87. CURCIO L. - Optimal dosage regimen for penicillins: bolus or continuous infusion? *J Antimicrob Chemother* 5: 503-509, 1979.
 88. CRAIG W.A., EBERT S.C. - Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2577-2583, 1992.
 89. MOUTON J.W., VINKS A.A. - Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile? Efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother* 38: 5-15, 1996.
 90. PATEL K.B., NICOLAU D.P., QUINTILIANI R. - Continuous infusion of betalactam antibiotics: a rational dosing approach. *Conn Med* 59: 471-474, 1995.
 91. NICOLAU D.P., NIGHTINGALE C.H., FU Q., QUINTILIANI R. - Serum bactericidal activity of ceftazidime: continuous infusion versus intermittent injections. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 61-64, 1996.
 92. VONDRACEK T.G. - Beta-lactam antibiotics: is continuous infusion the preferred method of administration? *Ann Pharmacother* 29: 415-424, 1995.
 93. VISSER L.G., ARNOUITS P., MATTIE H., VAN DEN BROEK P.J. - Clinical pharmacokinetics of continuous intravenous administration of penicillins. *Clin Infect Dis* 17: 491-495, 1993.
 94. KLEPSEMER M.E., MARANGOS M.N., NICOLAU D.P., QUINTILIANI R., NIGHTINGALE C.H. - Comparison of the bactericidal activities of piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanate, and ampicillin-sulbactam against clinical isolates of *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 435-439, 1997.
 95. BLANC C.H., MEYER-BRUNOT H.G., SCHELLING J.L. - Concentrations plasmatiques et articulaires pendant l'administration de cefacétille pour l'arthrite septique. *Schweiz Med Wochenschr* 108: 988-994, 1978.
 96. DICKINSON G.M., DROLLER D.G., HOFFMAN T.A. - Clinical evaluation of piperacillin with observations on penetrability into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 20: 481-486, 1981.
 97. LAGAST H., MEUNIER-CARPENTIER F., KLASTERSKY J. - Treatment of Gram negative bacillary septicemia with cefoperazone. *Eur J Clin Microbiol* 2: 554-558, 1983.
 98. VAN DORP W.T., VAN REES C., THOMPSON J. - Meningococcal pericarditis in the absence of meningitis. *Infection* 15: 109-110, 1987.
 99. CAPPELLETY D.M., KANG S.L., RYBAK M.J. - Pharmacodynamics of ceftazidime administered as continuous infusion or intermittent bolus alone and in combination with single daily-dose amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1797-1801, 1995.
 100. MEKONEN E.T., NOSKIN G.A., PETERSON L.R. - Successful treatment of persistent bacteremia due to vancomycin-resistant, ampicillin-resistant *Enterococcus faecium*. *Microb Drug Resist* 1: 249-253, 1995.
 101. BENKO A.S., CAPPELLETY D.M., RYBAK M.J. - Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected Gram negative infections. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 691-695, 1996.
 102. VINKS A.A., BRIMICOMBE R.W., BAKKER W. - Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis patients during home treatment: clinical outcome, microbiology and pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 40: 125-133, 1997.
 103. MAKSYMIAK A.W., LEBLANC B.M., HO D.H., BODEY G.P. - Pharmacokinetics of cefoperazone in patients with neoplastic disease. *Antimicrob Agents Chemother* 19: 1037-1041, 1981.
 104. ESTEY E.H., WEAVER S.S., BODEY G.P. - Clinical pharmacology of moxalactam in patients with malignant disease. *Antimicrob Agents Chemother* 19: 639-644, 1981.
 105. BROEKHUYSEN J., DEGER F., FRESCHI E., MAL N., NEVE P., WINAND M. - Pharmacokinetic study of cefuroxime in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 12: 801-805, 1981.
 106. HITT C.M., NIGHTINGALE C.H., NICOLAU D.P. - Cost comparison of single daily doses i.v. of ceftriaxone versus continuous infusion of cefotaxime. *Am J Health Syst Pharm* 54: 1614-1618, 1997.
 107. KADOTA T., KONDOH H., NAGI K., ISHIKAWA K., KAWANO S., SHIMIZU N. - Cefepime (diHCl/L-arginine blend): intravenous continuous infusion and/or single dose subcutaneous toxicity study in rats and dogs. *Jpn J Antibiot* 45: 612-619, 1992.
 108. GENTRY L.O. - Roxithromycin, a new macrolide antibiotic, in the treatment of infections in the lower respiratory tract: an overview. *J Antimicrob Chemother* 20: 145-152, 1987.
 109. AGACHE P., AMBLARD P., BARRIÈRE H., TEXIER L., BEYLOT C., BERGOEND H. - Roxithromycin in skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother* 20: 153-156, 1987.
 110. STEIGBIGEL N.H. - Macrolides and clindamycin. In G.L. MANDELL, J.E. BENNETT & R. DOLIN (ed.), *Principles and Practice of Infectious Diseases* (4th ed.), pp. 334-346, Churchill Livingstone, New York, 1995.
 111. ROORD J.J., WOLF B.H., KIMPEL J.L. - Prospective open randomized study comparing efficacies and safeties of a 3-day course of azithromycin and a 10-day course of erythromycin in children with community-acquired acute lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 4: 2765-2768, 1996.
 112. SCHAAD U.B., HEYDEN G. - Evaluation of the efficacy, safety and toleration of azithromycin vs penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis in children: results of a multicenter, open comparative study. *Pediatr Infect Dis J* 15: 791-795, 1996.
 113. BOHTE R., VAN'T WOUT J.W., BLUSSE VAN OUD ALBAS A., BOEKHOUT M., NAUTA E.H., VAN DEN BROEK P.J. - Efficacy and safety of azithromycin versus benzylpenicillin or erythromycin in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14: 182-187, 1995.
 114. KIRST H.A., SIDES G.D. - New directions for macrolide antibiotics: pharmacokinetics and clinical efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1419-1422, 1989.
 115. FOULDS G., SHEPARD R.M., JOHNSON R.B. - The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 25 (A): 73-82, 1990.
 116. GOULET O., LARCHET M., GOULET V., JAN D., REVILLON Y., RICOUR C. - Catheter-related sepsis during long-term parenteral nutrition in paediatric

- gastroenterology patients: a study of 185 consecutive central venous catheters. *Clinical Nutrition* 9: 73-78, 1990.
117. BRINQUIN L., ROUSSEAU J.M., DIRAISON Y., BONSIGNOUR J.P. - Vancomycine en perfusion continue dans les méningites à Staphylocoques post-neurochirurgicales de l'adulte. *Press Med* 22: 1815-1817, 1993.
 118. AUJART Y., BEDU A., BINGEN E. - Traitement des méningites bactériennes du nouveau-né et de l'enfant. *Rev Prat* 44: 2157-2162, 1994.
 119. WYSOCKI M., THOMAS F., PEAN Y., RAVAUD Y., HERMAN B. - Comparison of continuous with discontinuous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. *J Antimicrob Chemother* 35: 352-354, 1995.
 120. LAMER C., LETOURNEL-GLOMAUD C., MOULINIE J.P., LETOURNEL E. - Nosocomial meningitis caused by multiresistant enterococcus as a life-threatening complication of pelvic injury: case report. *J Trauma* 39: 609-611, 1995.
 121. JAMES J.K., PALMER S.M., RYBAK M.J. - Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented Gram-positive infections. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 696-700, 1996.
 122. ISHIBIKI H., MURAYAMA N., KATSUMOTO K., TAKAMI H. - Clindamycin-2-phosphate and surgical infections. *Jpn J Antibiot* 30: 69-75, 1977.
 123. BUDSBERG S.C., GALLO J.M., SHOTTS E.B., BROWN J. - Comparison of cortical bone and serum concentration of clindamycin achievable by direct local infusion and intravenous administration. *J Orthop Res* 9: 594-599, 1991.
 124. CRAIG W.A. - The future - can we learn from the past? *Diagn Microbiol Infect Dis* 27: 49-53, 1997.
 125. CRAIG W.A., LEGGETT J., VOGELMAN B. - Key pharmacokinetic parameters of antibiotic efficacy in experimental animal infections. *J Drug Dev* 1 (Suppl. 3): 7-15, 1988.
 126. SCHENTAG J.J. - Correlate pharmacokinetics and efficacy. Determine the breakpoint between success and failure. *Br J Int Care Suppl.* Oct: 14-16, 1994.
 127. GOSS T.F., FORREST A., BALLOU C.H., BIRMINGHAM M.C., CUMBO T.J., SCHENTAG J.J. - Mathematical examination of dual individualization principles (II): The rate of bacterial eradication at the same area under the inhibitory curve is more rapid for ciprofloxacin than for cefmenoxime. *Ann Pharmacother* 28: 863-868, 1994.