

# Pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques : des clés pour une optimisation d'usage et une prévention de la résistance

P. M. Tulkens

*Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire  
Université Catholique de Louvain (UCL), Brussels, Belgium*

&

International Society of Anti-infective Pharmacology



Université d'été Bayer  
Arles, France  
12 mai 2001



[www.md.ucl.ac.be/facm](http://www.md.ucl.ac.be/facm)

[www.isap.org](http://www.isap.org)

# Présentation personnelle

- **Activités scientifiques**

- toxicité des aminosides
- infection intracellulaire
- nouveaux modes d'administration des AB en clinique humaine

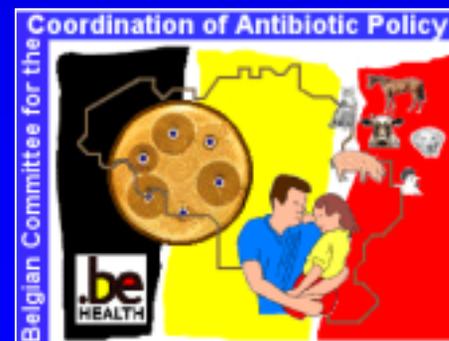
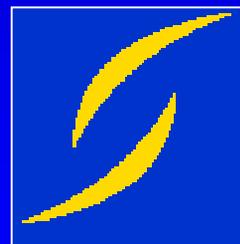
**Administration  
uniquotidienne  
(1985-1990)**

- **molécules existantes**
- **nouveaux dérivés**

- **Activités réglementaires belges**

- Expert à la Commission d'enregistrement (pour les AB)
- Membre de la Commission de transparence
- Membre du Comité national pour la coordination de la politique antibiotique

**$\beta$ -lactames en infusion  
continue**



# Présentation personnelle

---

- **Activités internationales**

- Membre du Comité éditorial et du Comité de lecture de plusieurs revues scientifiques
- Membre de comités d'experts pour l'Industrie
- Membre fondateur et ancien président (1998-2000) de l'**International Society for Antiinfective Pharmacology (ISAP)**



**International Society of Anti-Infective Pharmacology**  
Founded in 1991

<http://www.isap.org>

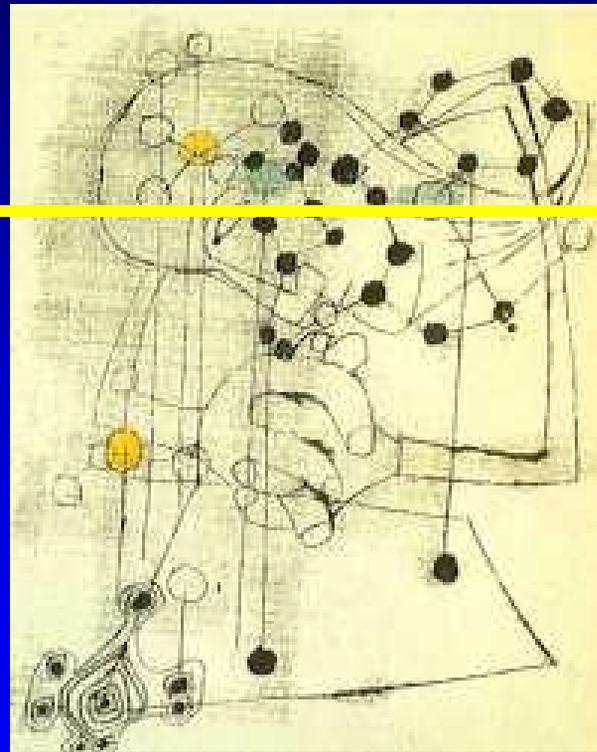
# Bien utiliser un antibiotique : quel est le problème fondamental ?

---

molecule

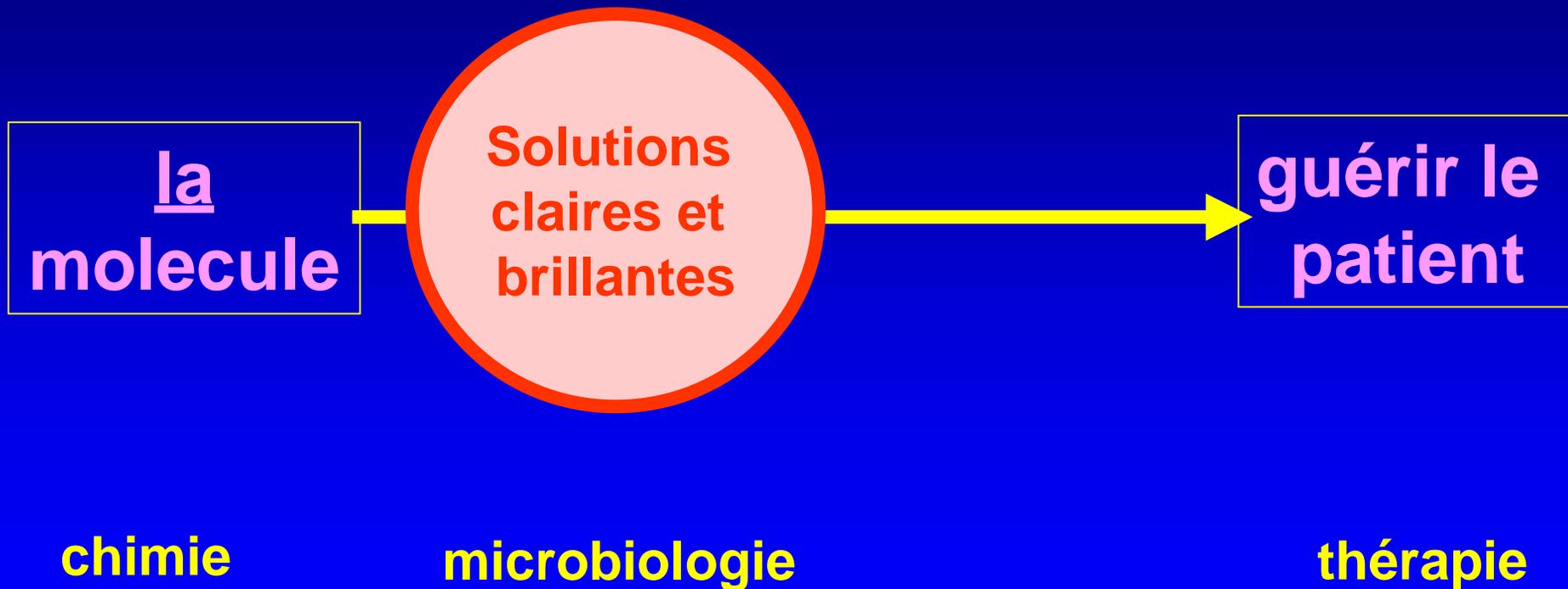


patient

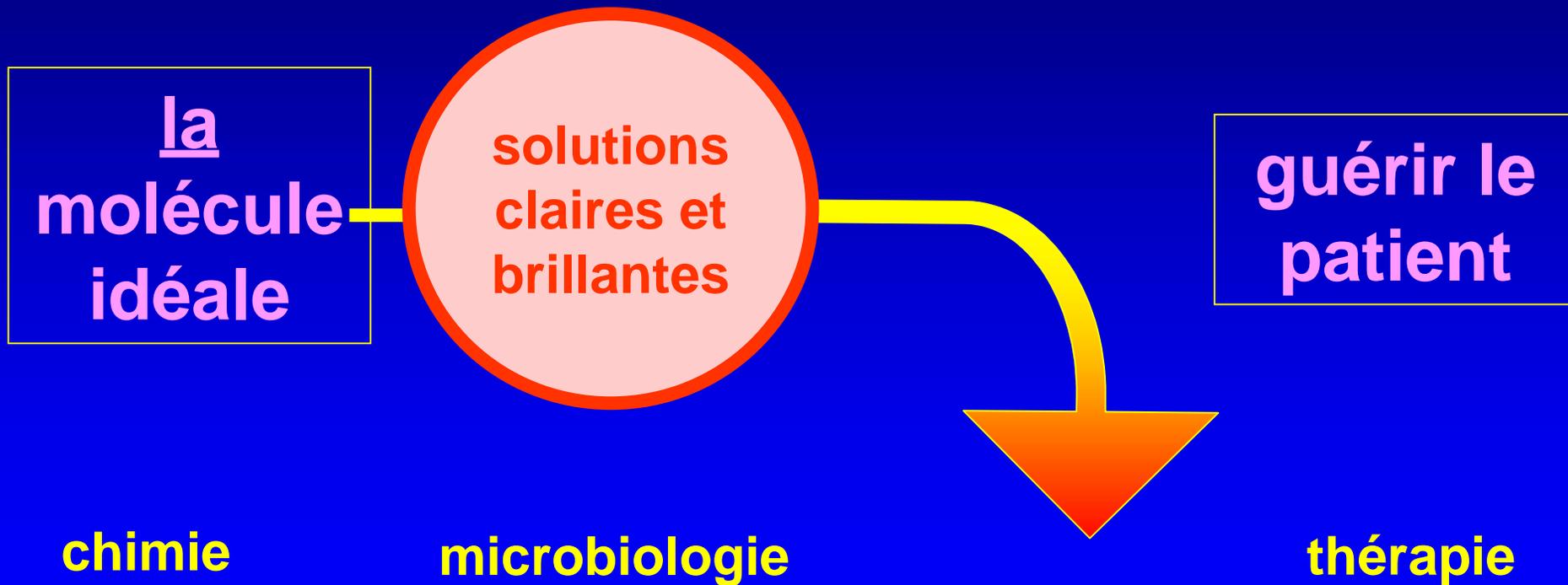


"Scientist" by Ben Shahn  
New Jersey State Museum,  
Trenton, N.J.

# L'antibiotique idéal ...



# Est-il toujours idéal ?



# Principales causes d'échec antibiotique...

- **Faux échecs**

- diagnostic erroné
- maladie sous-jacente non influencée par les antibiotiques
- manque de patience injustifié
- inactivation de l'antibiotique

- **Echecs dus au patient**

- observance insuffisante (au sens large)
- voie d'administration inadaptée (au sens large)
- sujets immunodéprimés

- **Echecs pharmacologiques**

- **quantité insuffisante de médicament**

- **ignorance des paramètres pharmacodynamiques**

- inactivation *in situ* ou manque de drainage

- **Echecs liés au micro-organisme**

- erreur sur le pathogène

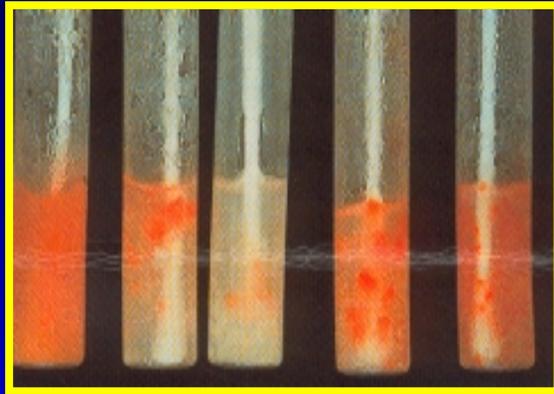
- **résistance acquise pendant le traitement**

- **activité bactericide insuffisante**  
**persistance bactérienne**

- effet inoculum

Adapté de J.C. Pechère ( *In Schorderet et coll.*, 1988, 1993, 1998

# Les méthodes d'évaluation microbiologiques sont (le plus souvent) statiques



identification

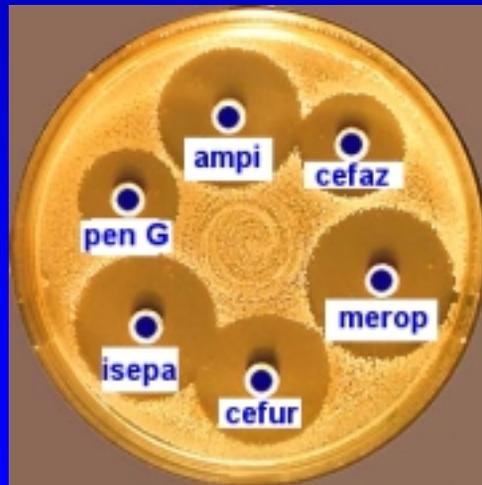


sensibilité



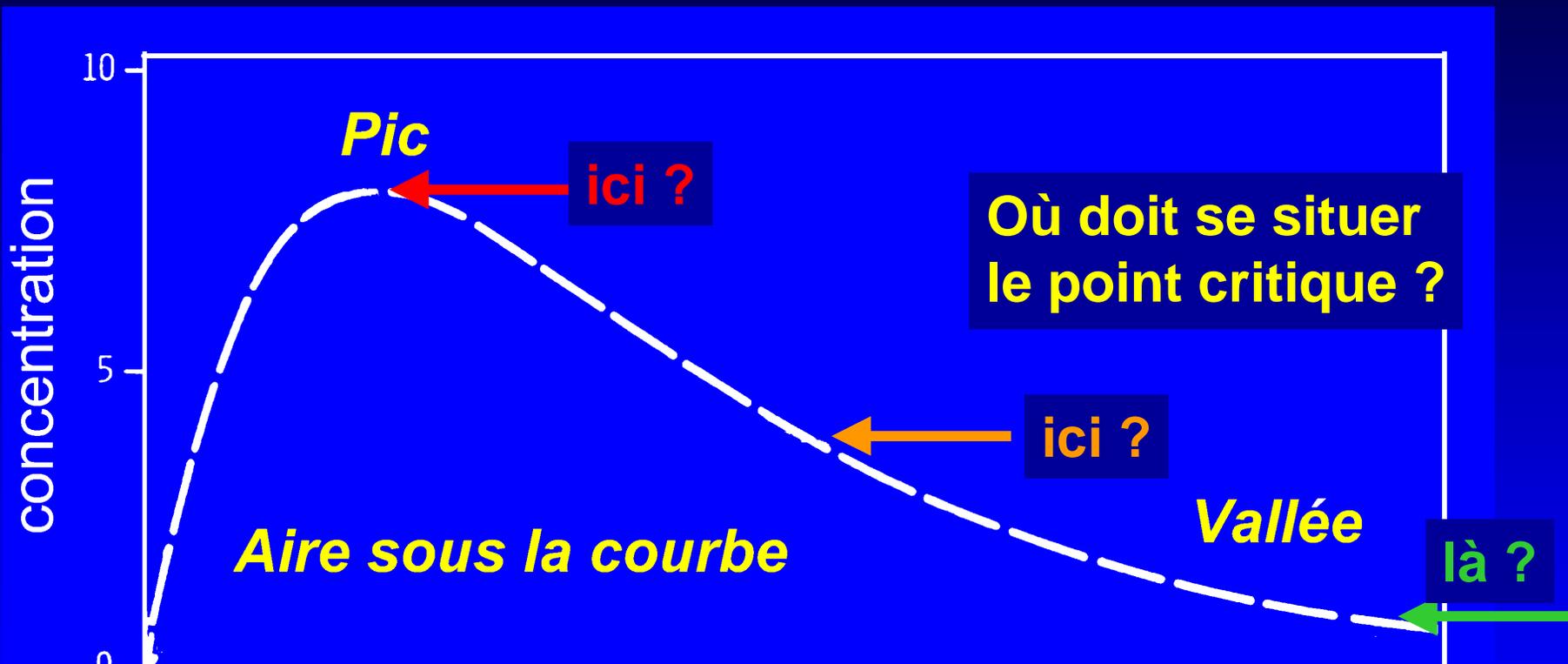
**CMI**

**Point critique**



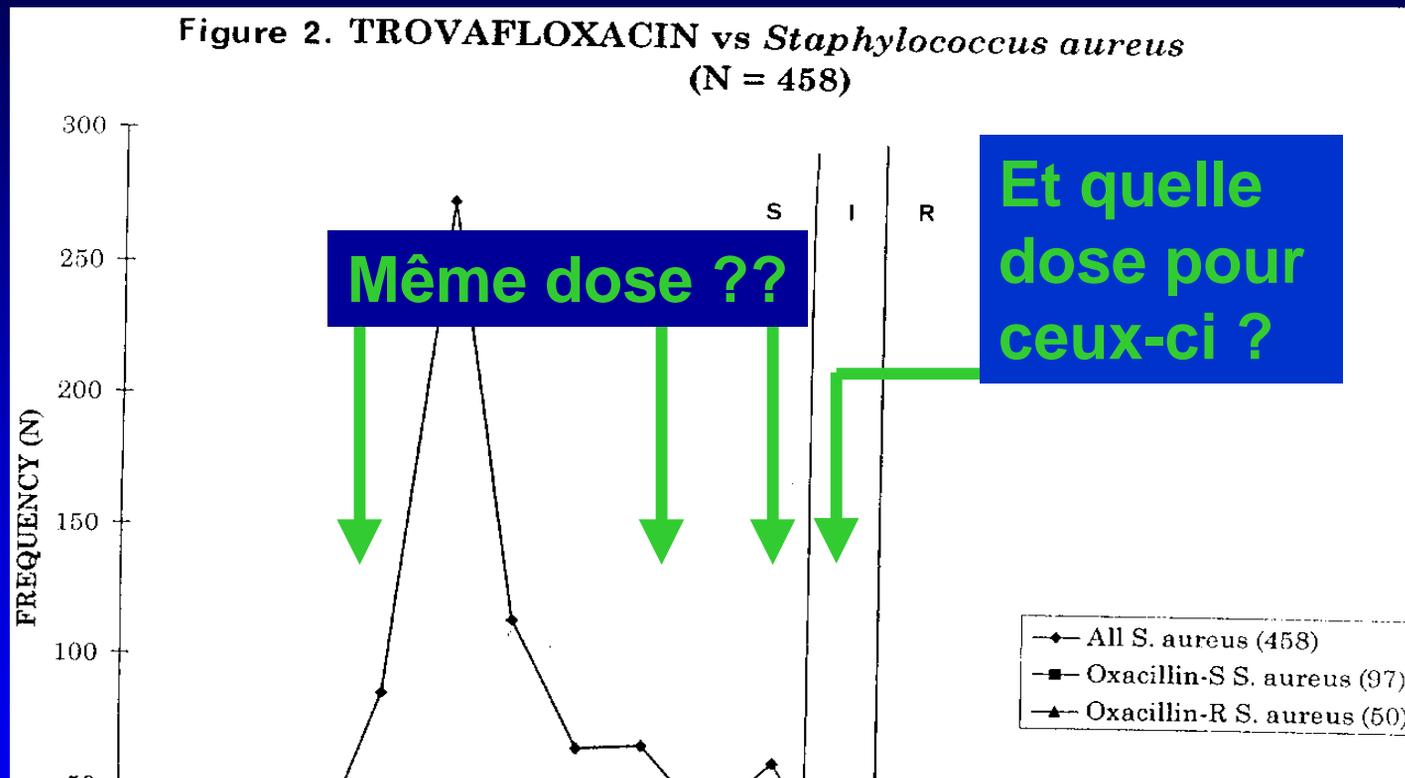
**concentrations  
constantes  
dans le temps**

Les méthodes statiques sont (souvent) inadaptées pour définir les conditions de sensibilité *in vivo*



**Première difficulté:**  
les points critiques ignorent le caractère variable des taux sériques de l'antibiotique au cours du temps ...

# La sensibilité des microorganismes suit une fonction continue (potentiellement) complexe



Deuxième difficulté: les points critiques introduisent des limites quantiques (parfois arbitraires) dans ce qui est fondamentalement une distribution continue de CMI

# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie des AB

- Pharmacocinétique

Ce que l'**hôte** fait avec le médicament ...

- absorption
- métabolisme
- élimination

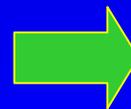


$C_{max}$   
ASC  
demi-vie

- Pharmacodynamie

Ce que le médicament fait au **micro-organisme** ...

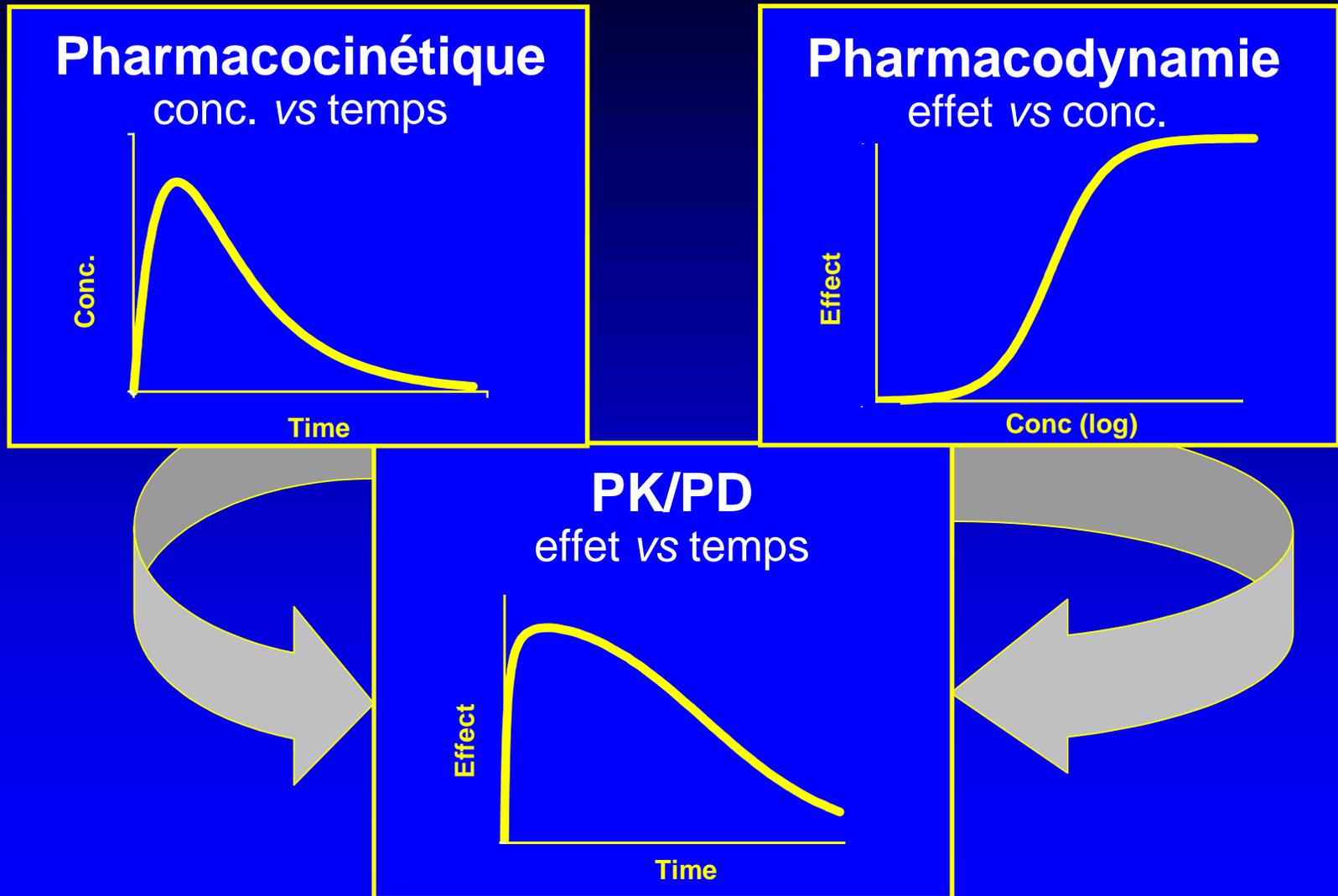
- effets directs
- effets post-exposition
- sélection / induction



$E_{max}$ ,  
vitesse de bactéricidie...  
PAE, PASME, ...  
résistance

Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)

# De la pharmacocinétique à la pharmacodynamie ...



Adapté de H. Derendorf ( 2d ISAP Educational Workshop, 2000)

# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie dans le processus de développement et d'enregistrement du médicament

---

## La combinaison et l'intégration des données

- des **modèles in vitro**,
- des **modèles animaux** bien conçus,
- des études **pharmacocinétiques** obtenues au cours des essais cliniques

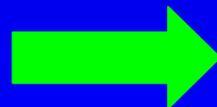
permettent de définir de façon approfondie  
quels sont les paramètres d'**exposition au médicament** qui

- sont le plus liés aux résultats thérapeutiques (**succès** autant qu'**échecs** !!)
- permettent de prédire et de quantifier les **risques de toxicité**

# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie et efficacité / toxicité ?

---

- Recherche sur Medline réalisée le 25 avril, 2001 sur :
  - pharmacodynamics, *and*
  - pharmacokinetics, *and*
  - efficacy or toxicity, *and*
  - antibiotic\*

 534 references...

**PK/PD et  
développement  
du médicament**

**Le point  
de vue de  
la FDA**

The screenshot shows a Netscape browser window with the title "PK/PD - Potential Benefits - Netscape". The address bar shows the URL "www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/sld007.htm". The main content area displays a blue slide with the following text:

## PK/PD - Potential Benefits

- Facilitate Early Selection of Lead Drug Candidate (e.g., Pre-Clinical Screening)
- Select Appropriate Dosage Regimen (e.g., Phase 1/2)
- Better Understand Clinical / Microbiological Outcome (e.g., Phase 3)
- More Efficient Drug Development Program

At the bottom left of the slide, it says "July 1998". At the bottom right, there is a small number "7". The browser's status bar at the bottom shows the URL "http://www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/sld008.htm".

<http://www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/index.htm>

# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie et résistance aux antibiotiques...

---

“**Inadequate dosing** of antibiotics is probably an important reason for misuse and **subsequent risk of resistance**.”

A recommendation on proper dosing regimens for different infections would be an important part of a comprehensive strategy.

The possibility to produce such a **dose recommendation based on pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations** will be further investigated in one of the CPMP working parties...”

EMA discussion paper on Antimicrobial resistance,  
January 3, 1999 -- EMA/9880/99



**PK/PD et  
développement  
du médicament**

**Le point  
de vue de  
l'EMA**

**ema** The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products  
*Evaluation of Medicines for Human Use*

London, 16 December 1999  
CPMP/EWP/2655/99 draft 4

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS  
(CPMP)**

**POINTS TO CONSIDER ON PHARMACOKINETICS AND  
PHARMACODYNAMICS IN THE DEVELOPMENT OF  
ANTIBACTERIAL MEDICINAL PRODUCTS**

1 of 8 8,26 x 11,69 in

<http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/EWP/265599en.pdf>  
<http://www.isap.org/1999/Uppsala/intro.htm>

# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie et résistance ?

---

- Recherche sur Medline réalisée le 25 avril, 2001 sur :
  - pharmacodynamics, *and*
  - pharmacokinetics, *and*
  - resistance, *and*
  - antibiotic\*

 1756 references...

# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie : quels sont les buts ?

- **Efficacité:** définir de façon prospective
  - la ou les doses journalières qui **seront** efficaces
  - le schéma optimal d'administration;
  - le risque d'échec par résistance
- **Absence ou minimisation des effets indésirables:**
  - caractéristiques de la capture par les organes cibles
  - influence des phénomènes de réparation
- **Prevention de la résistance**
  - risques associés aux doses faibles
  - importance de la vitesse de bactéricidie
  - synergie potentielle
  - posologies à utiliser en cas de résistance

téicoplanine

aminosides

fluoroquinolones

$\beta$ -lactames

linézolide

ampicilline x AG

souches GISA

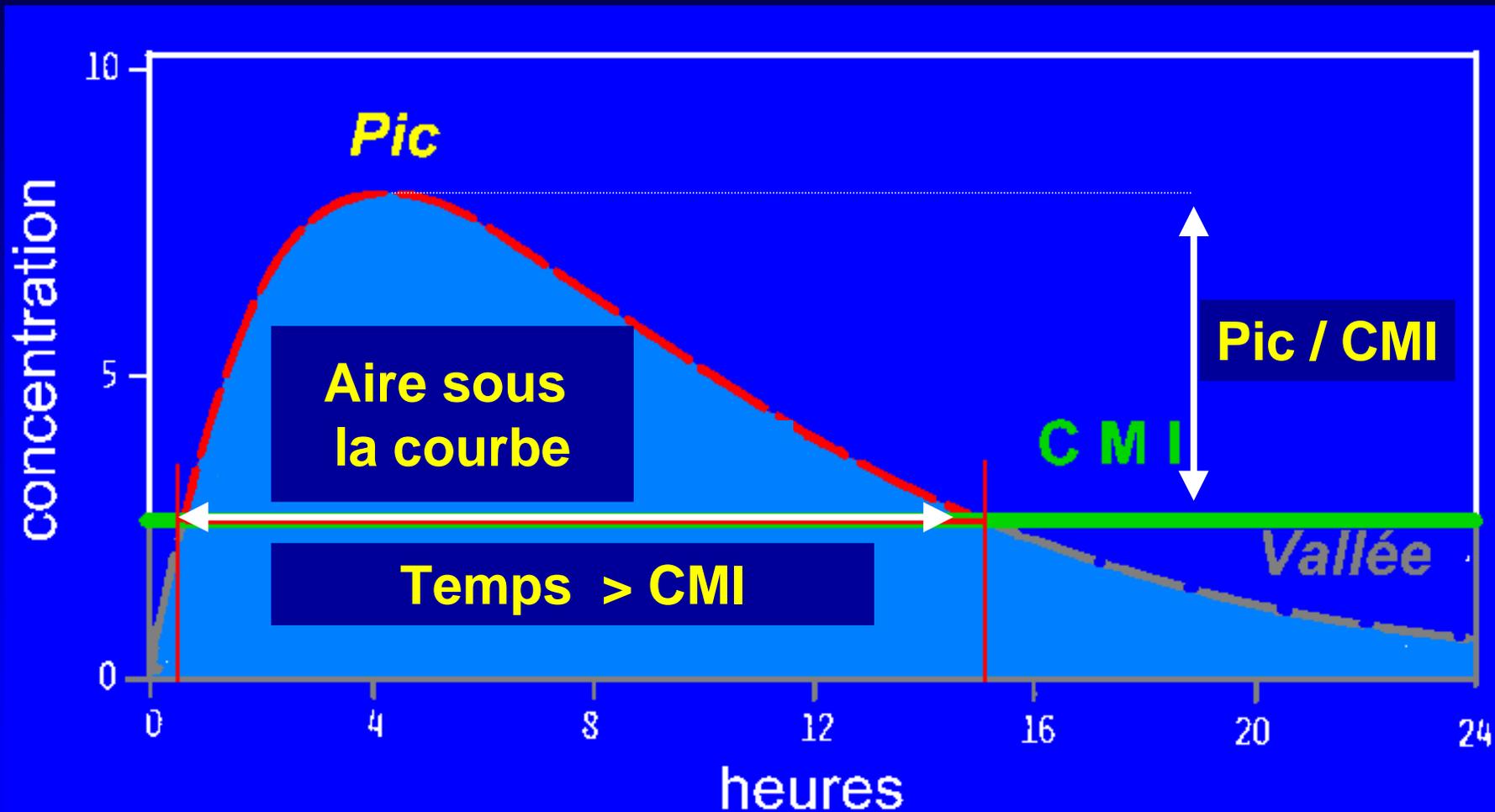
# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie en 2001 ?

- **Beaucoup d'éléments de base sont acquis et disponibles**
  - **articles de revue**  
Craig, Drusano, Schentag, Dalhoff, Zinner, Carbon, ...<sup>1</sup>
  - **chapitres de livre**  
Mandell, Armstrong, ...
- **les nouvelles molécules sont développées et enregistrées en tenant compte des données PK/PD**
  - moxifloxacine (fluoroquinolone)
  - télithromycine (kétolides)
  - ...
- ➔ **Nous devons appliquer les concepts PK/PD aux molécules anciennes ET à celles plus récentes mais introduites sans base PK/PD solide ...**

## Paramètres contrôlant l'efficacité

- **concentration ( rapport “ pic / CMI ” )**
- **temps “ au-delà de la CMI ”**
- **rapport ASC / CMI (  $AUC_{24h} / MIC$  )ratio**
- **effet post-antibiotique et autres effets persistants**
  - effets subinhibiteurs;
  - effets subinhibiteurs post-exposition;
  - effets de sensibilisation aux leucocytes

# Pharmacocinétique → Pharmacodynamie



## La suite de l'exposé ...

---

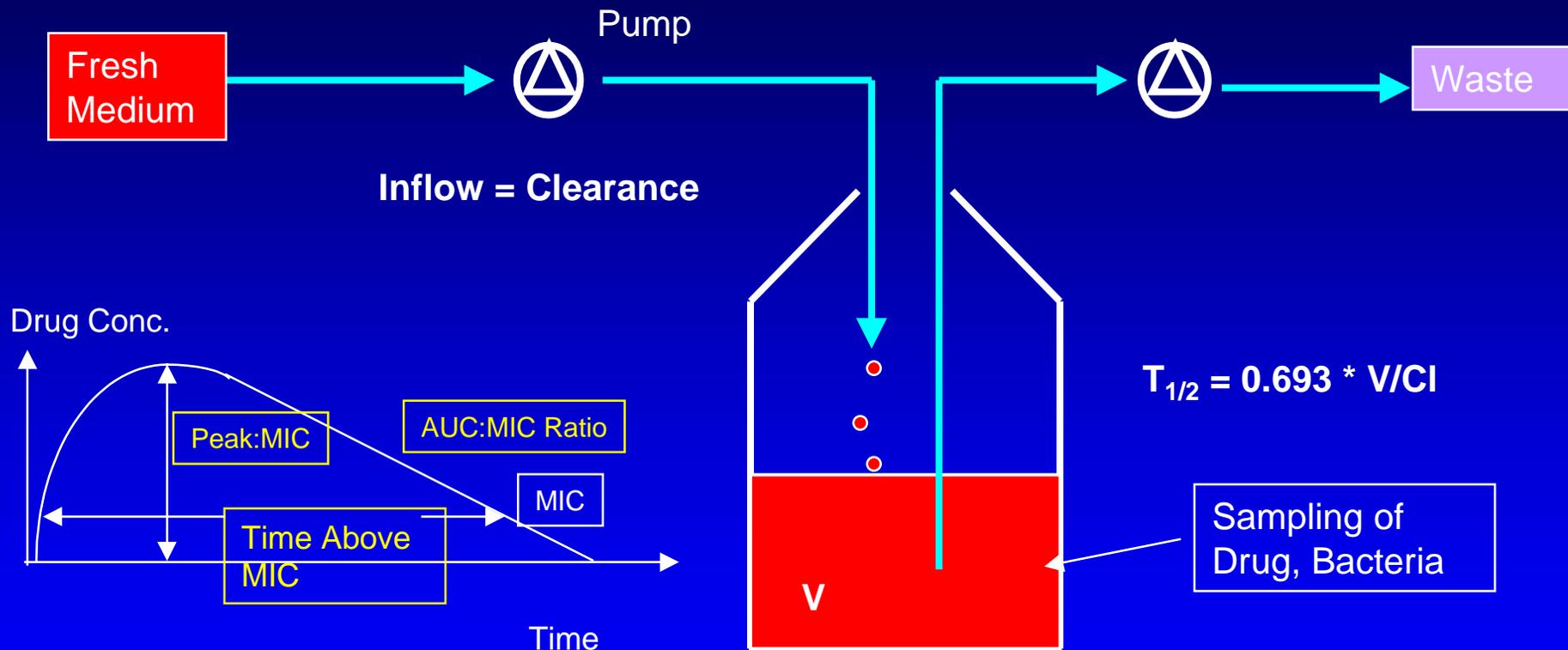
- Methodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents
- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que peut (et doit) faire le clinicien ?

# Méthodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents

---

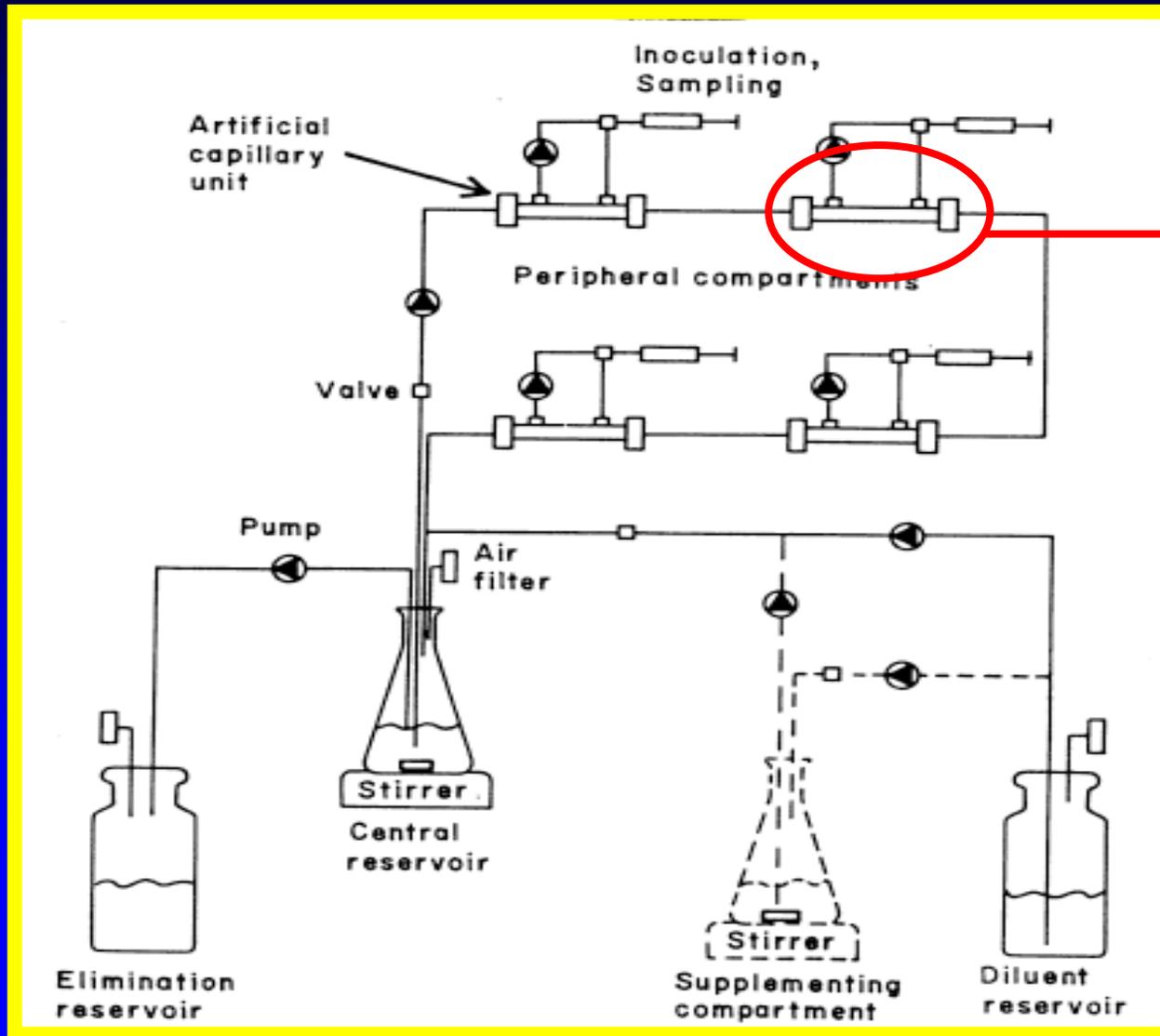
- Modèles dynamiques *in vitro*
- Modèles animaux
- Essais cliniques
- Pharmacocinétique de population et simulations

# Un modèle dynamique par dilution: très simple mais efficace...



Adapté de M.N. Dudley, ISAP / FDA Workshop, March 1st, 1999

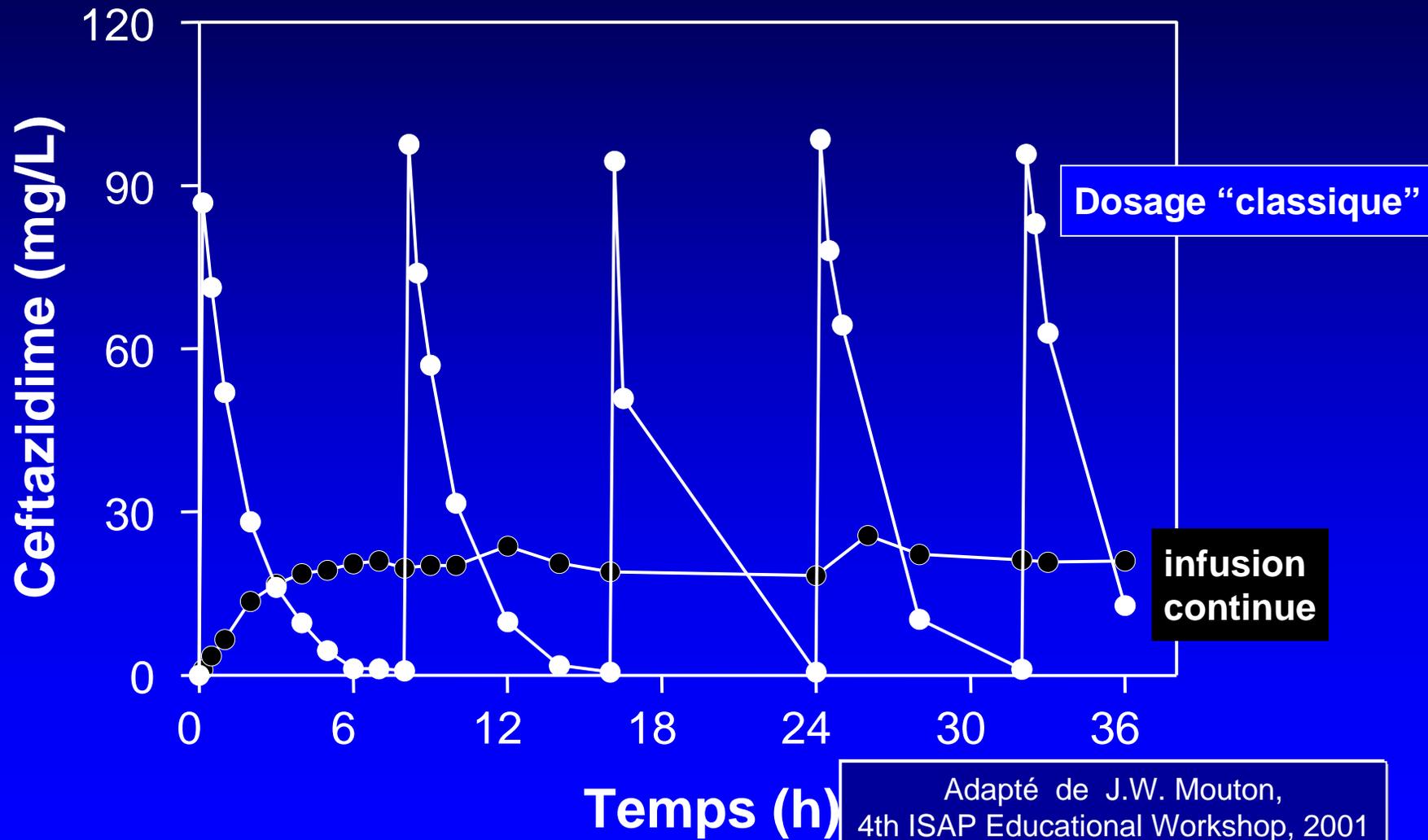
# Modèle par diffusion ... (plus sophistiqué)



- **Membranes**  
(hollow fibers)
- **dialyzers**  
(artificial kidneys)

Adapté de M.N. Dudley,  
ISAP / FDA Workshop, 1999

# Le but est de mimer les schémas thérapeutiques potentiellement utilisables chez le patient



# Modèles animaux

---

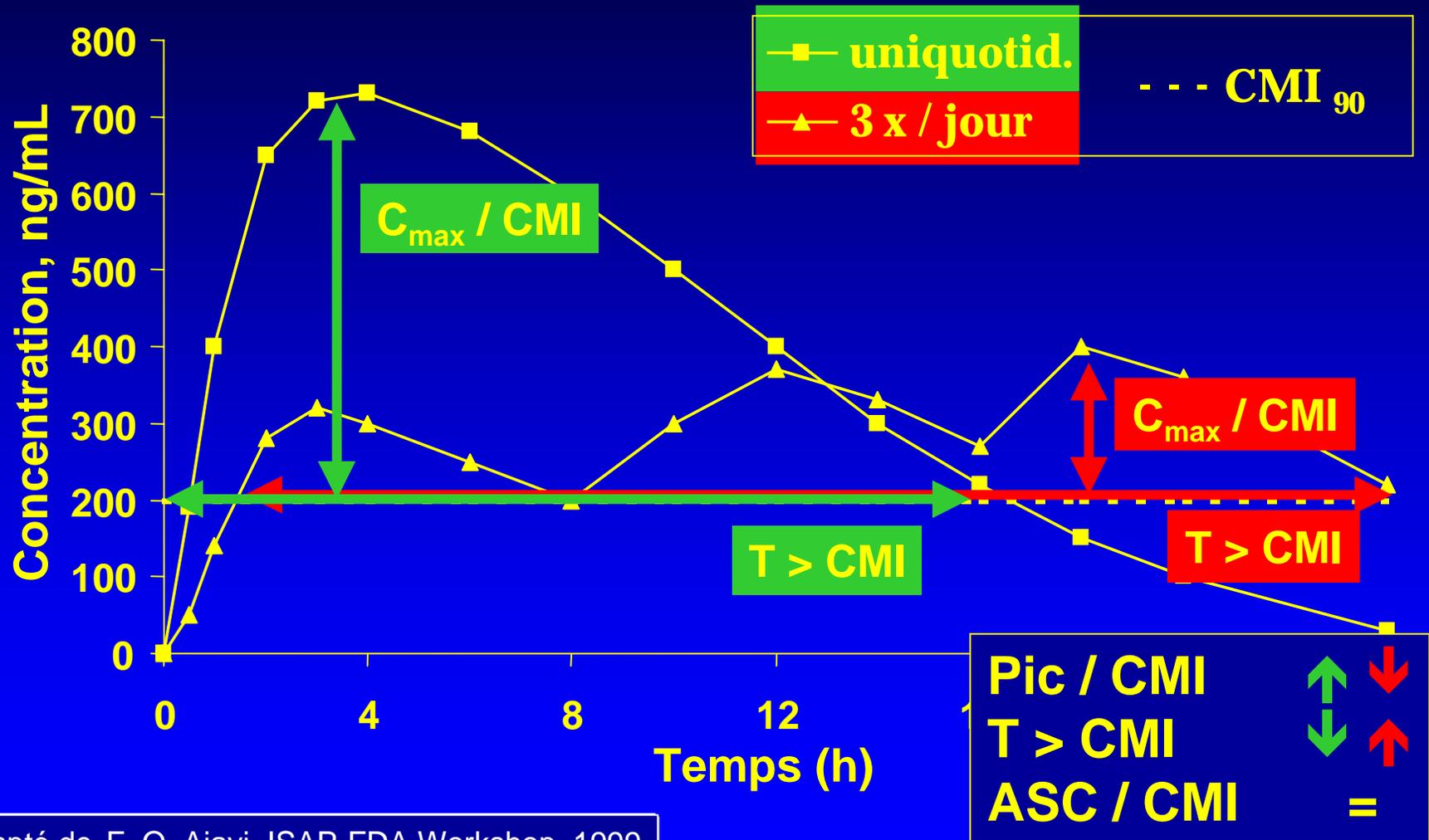
- souris neutropénique
- lapin (endocardite, ...)
- rat, cobaye, ...

**Le principal avantage de ces modèles est de permettre d'explorer une TRES large gamme de schémas d'administration, de façon à pouvoir**

- **dissocier des paramètres covariants ( $C_{\max}$  vs ASC ...)**
- **explorer les “conditions de l'échec”**

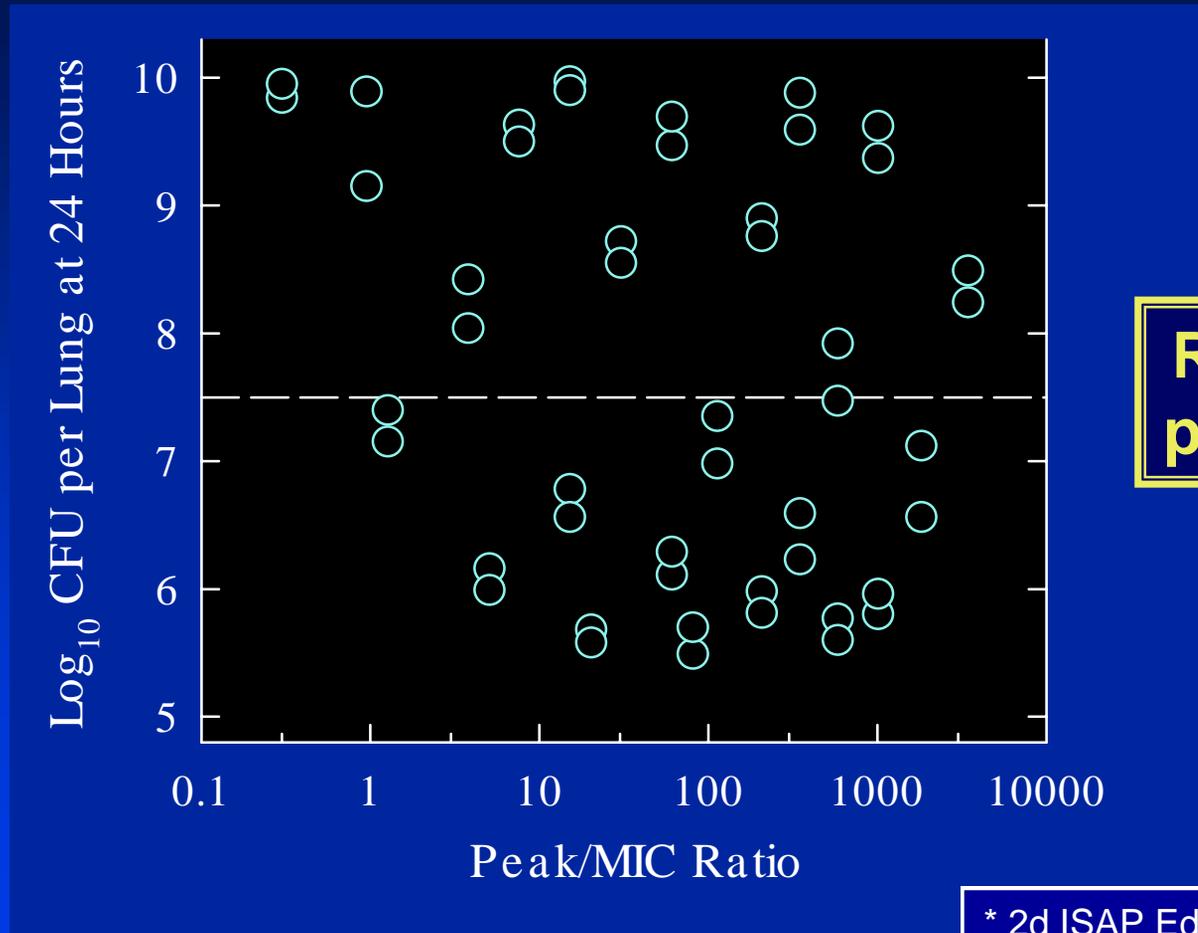
Adapté de W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

# Dissocier les co-variables pharmacocinétiques



Adapté de F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

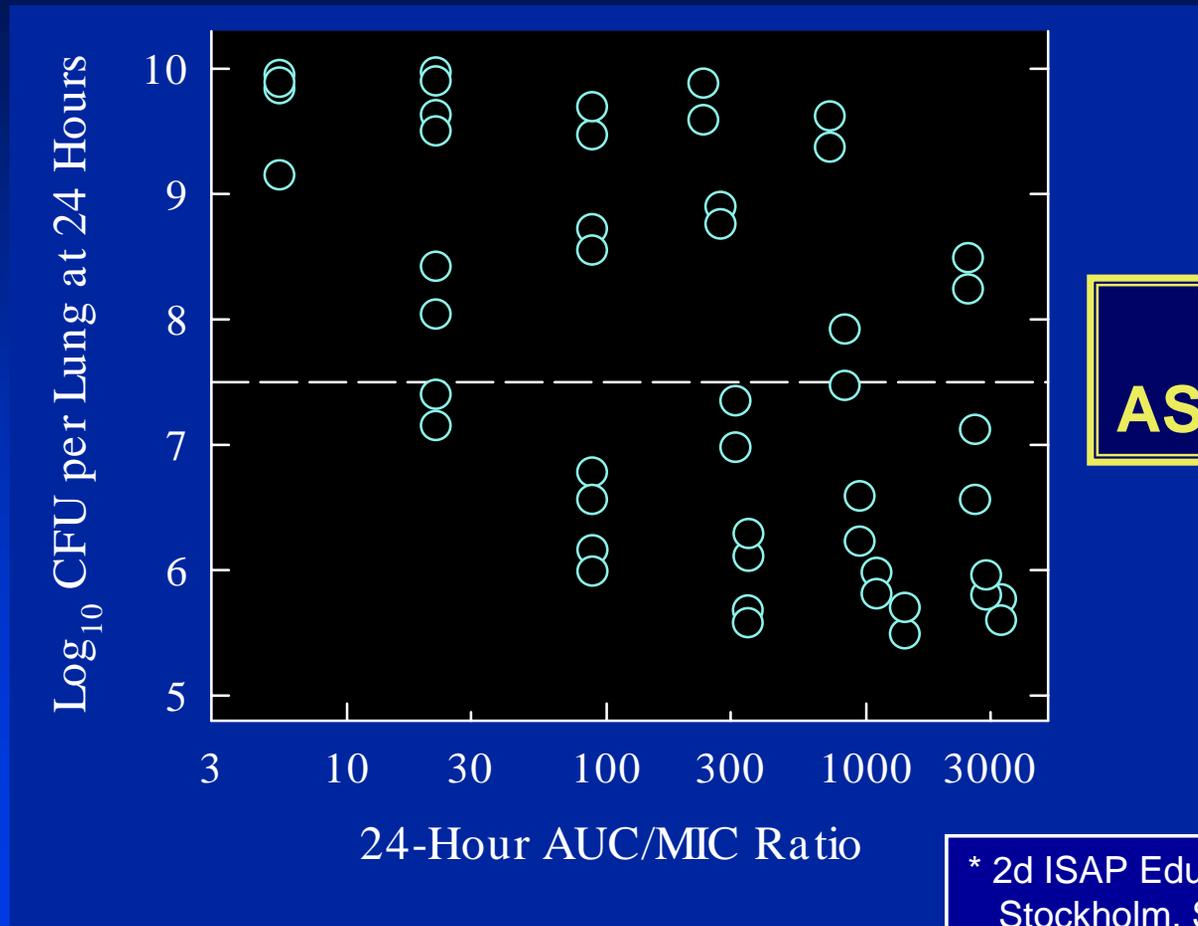
# Recherche des paramètres pharmacocinétiques prédictifs d'efficacité d'une $\beta$ -lactame dans un modèle pneumonie murine (*Klebsiella pneumoniae*) chez la souris neutropénique (suivant W.A. Craig \*)



**Rapport  
pic / MIC**

\* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

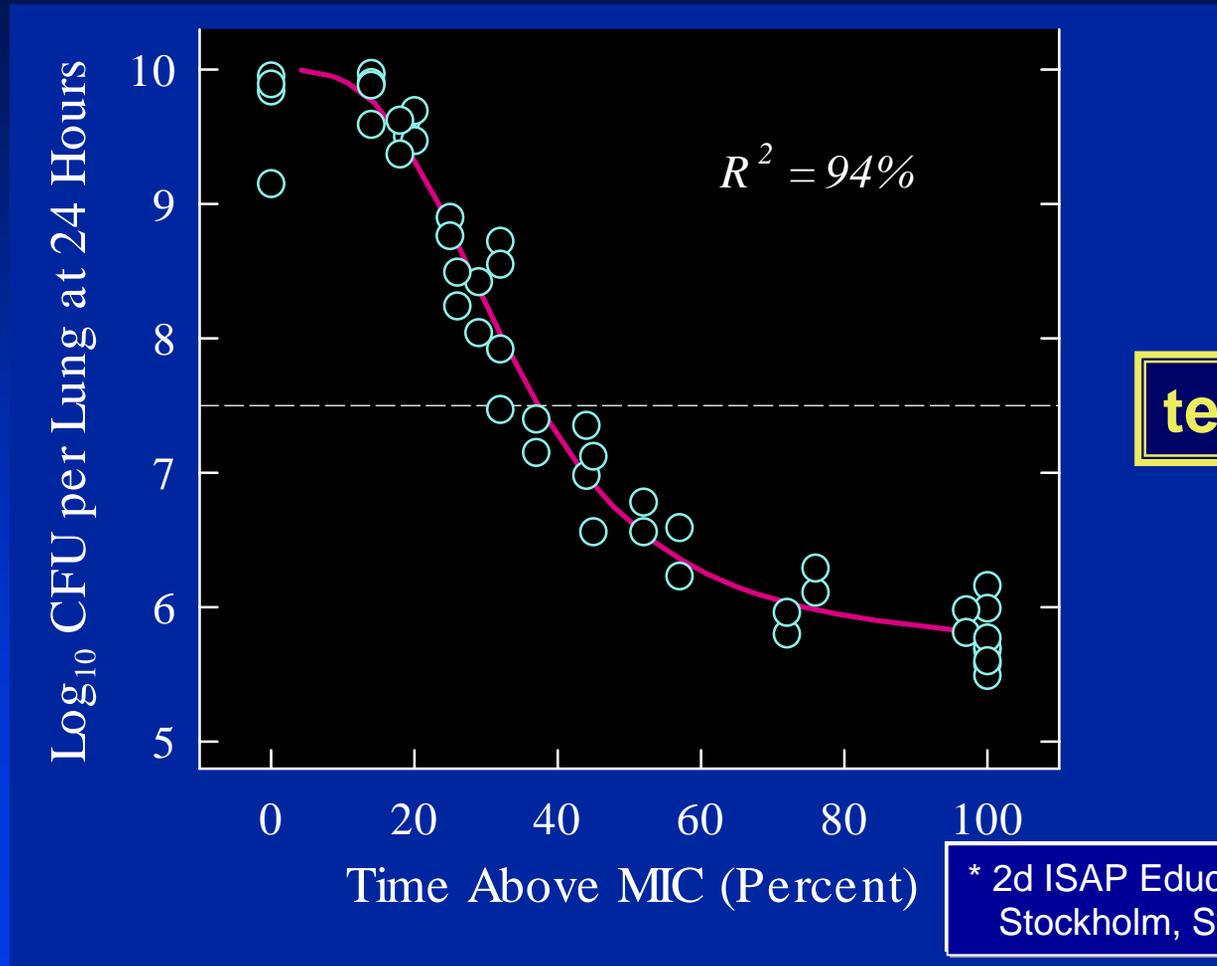
# Recherche des paramètres pharmacocinétiques prédictifs d'efficacité d'une $\beta$ -lactame dans un modèle pneumonie murine (*Klebsiella pneumoniae*) chez la souris neutropénique (suivant W.A. Craig \*)



**Rapport  
ASC 24h / MIC**

\* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

# Recherche des paramètres pharmacocinétiques prédictifs d'efficacité d'une $\beta$ -lactame dans un modèle pneumonie murine (*Klebsiella pneumoniae*) chez la souris neutropénique (suivant W.A. Craig \*)



**temps > CMI**

\* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

# Methodes (suite)

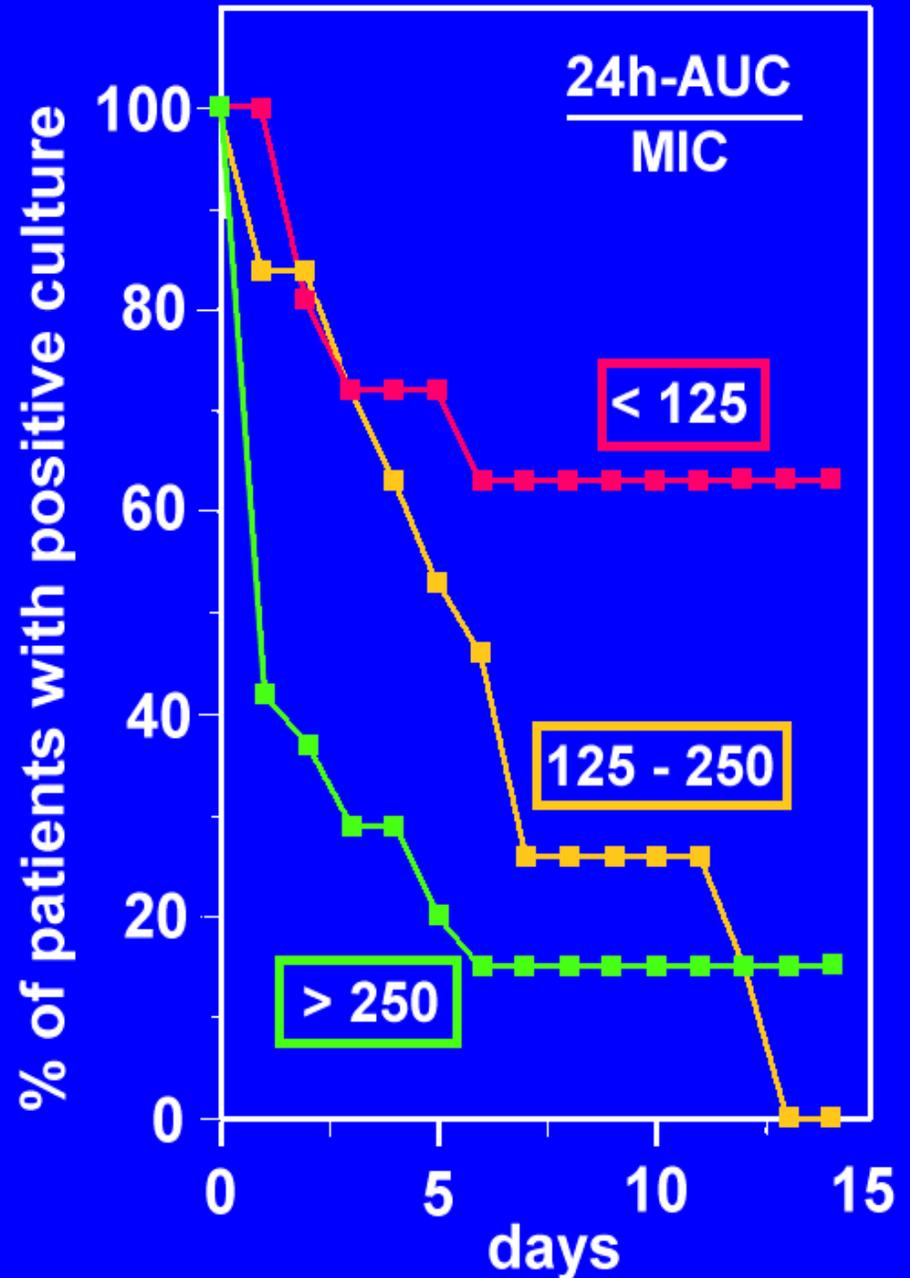
---

- Modèles dynamiques in vitro
- Modèles animaux
- **Essais cliniques**
- Pharmacocinétique de population et simulations

# Fluoroquinolones en clinique

Demonstration du  
rôle du rapport  
 $ASC_{24h} / CMI$

Forrest et al., AAC, 1993



# ASC<sub>24h</sub> / CMI : donnée brutes ...

Paramètre	Nbr.Pat.	% Cure microb.		% Cure clinique
<b>CMI (mg/L)</b>				
<0,125	28	82		79
0,125-0,25	13	75	succès	69
0,5	14	54		79
1	9	33	échec	44
2	2	0		0

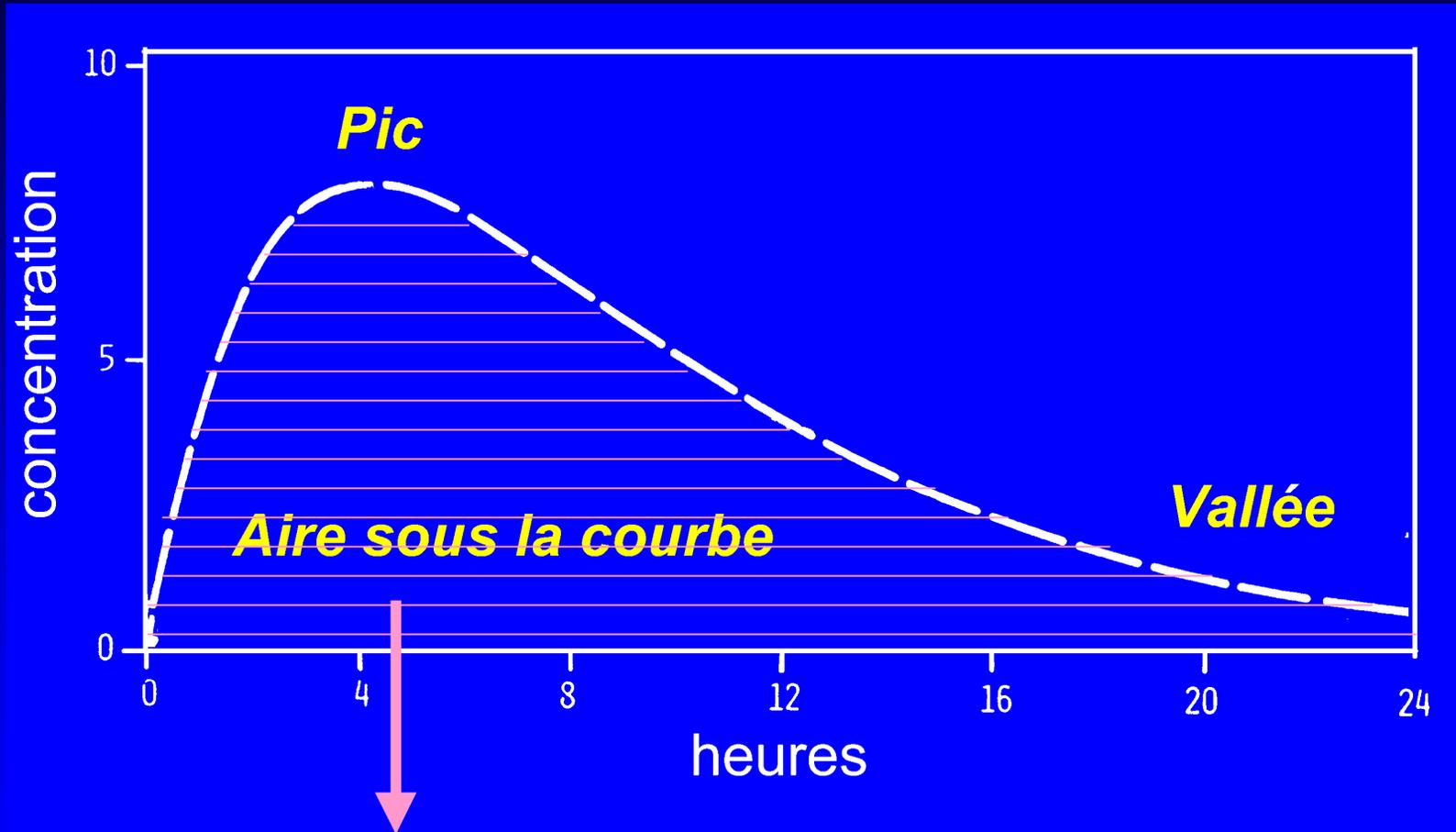
Forrest et al., AAC, 1993

# ASC<sub>24h</sub> / CMI : donnée brutes ...

Paramètre	Nbr.Pat.	% Cure microb.		% Cure clinique
<b>CMI (mg/L)</b>				
<0,125	28	82		79
0,125-0,25	13	75	succès	69
0,5	14	54		79
1	9	33	échec	44
2	2	0		0
<b>ASC<sub>24h</sub> / CMI</b>				
0-125	19	32	échec	42
125-250	16	81	succès	88
250-1000	14	79		71
1000-5541	15	87		80

Forrest et al., AAC, 1993

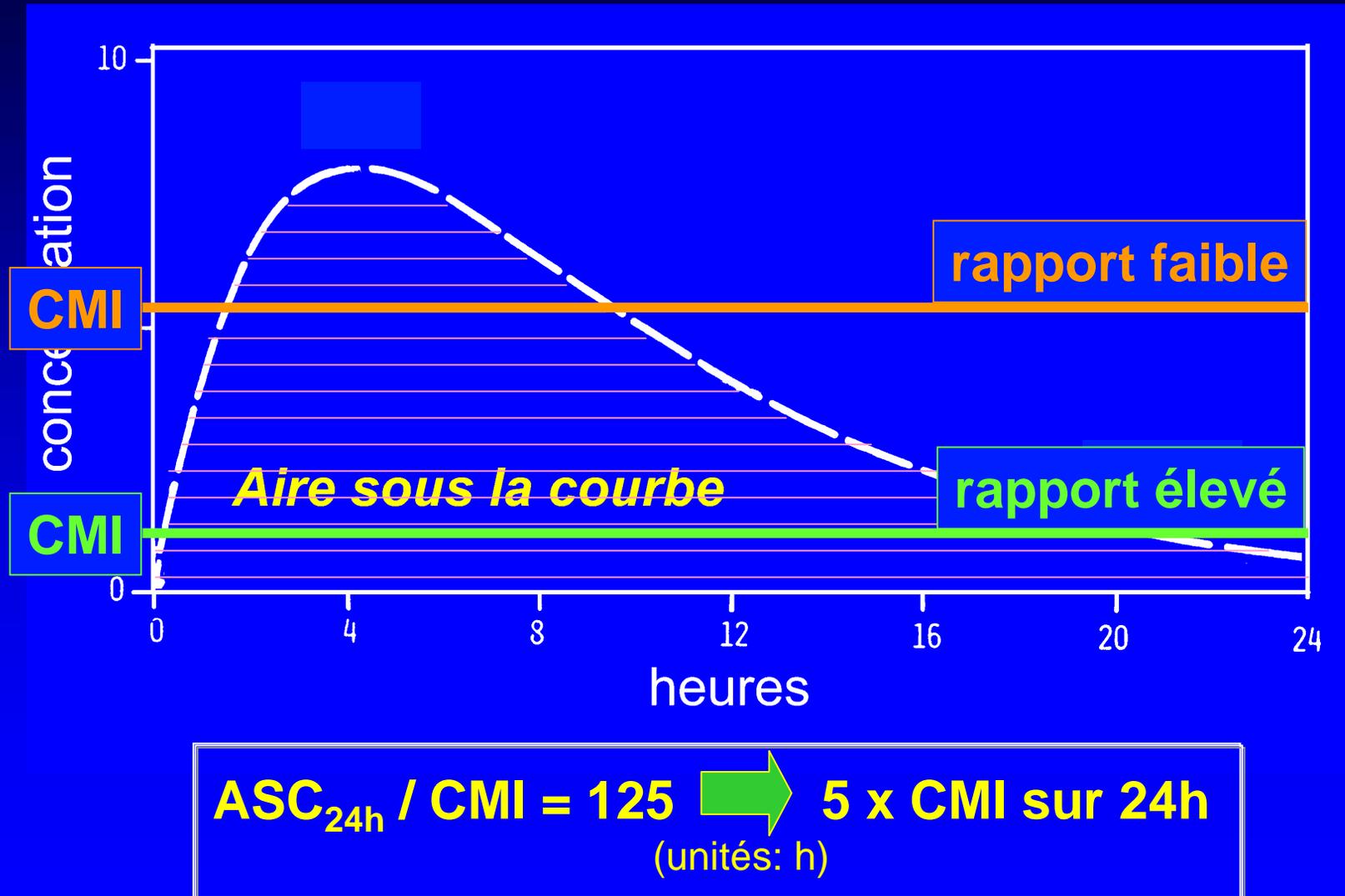
# Que veut dire une "ASC<sub>24h</sub>" ?



$$ASC_{24h} = \text{dose}_{24h} / \text{clairance}$$

(unités: mg x h x ml<sup>-1</sup>)

# Que veut dire un rapport " $ASC_{24h} / MIC$ " (AUIC) ?



# Methodes

---

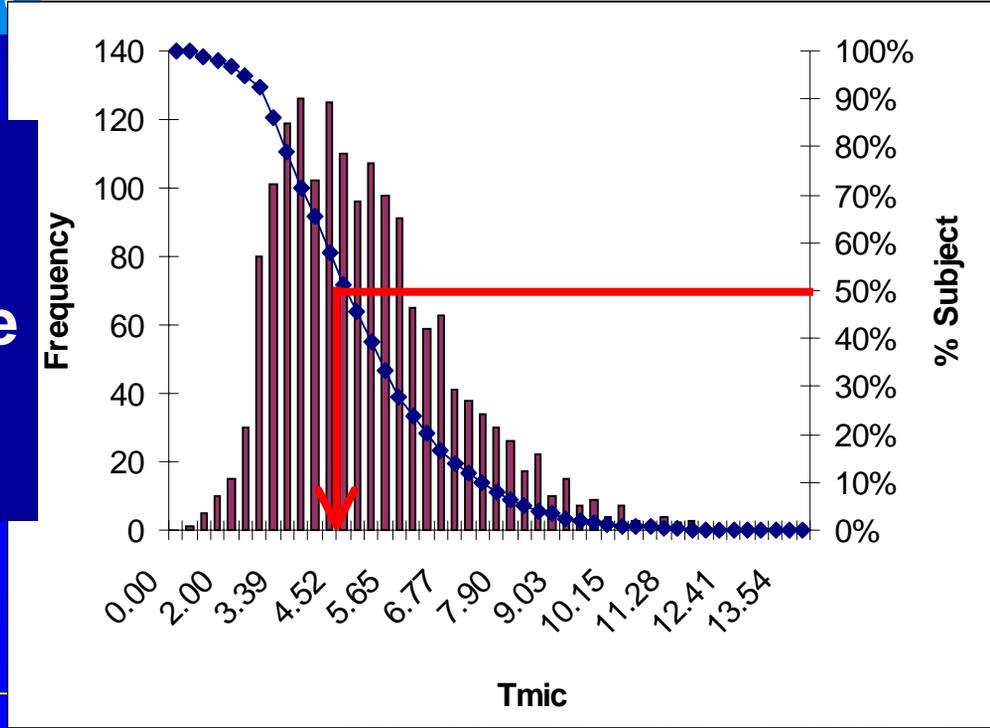
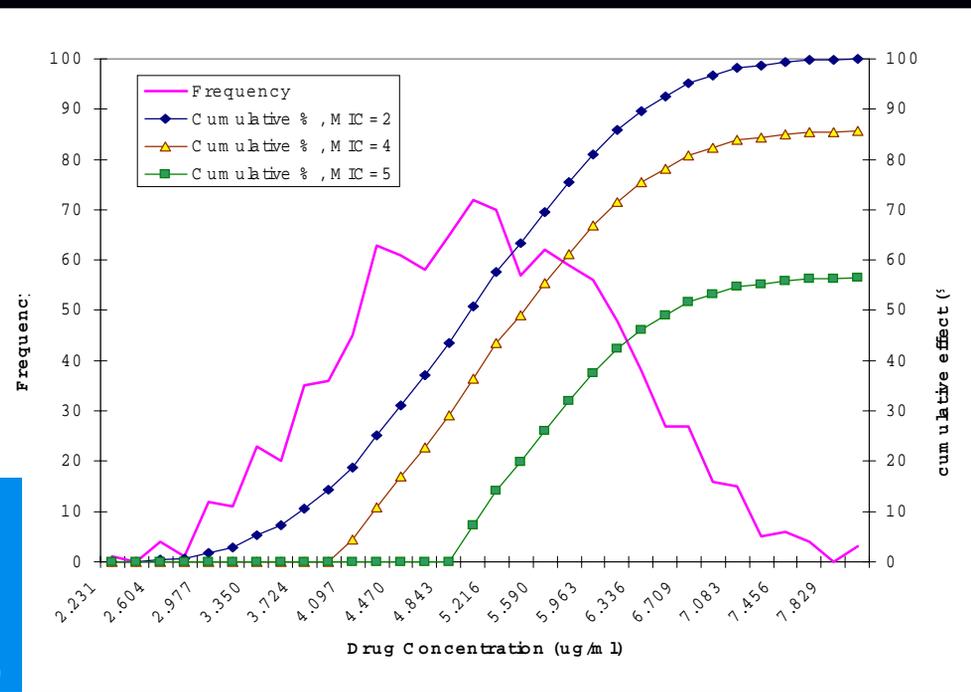
- Modèles dynamiques *in vitro*
- Modèles animaux
- Essais cliniques
- Pharmacocinétique de population et simulations

# Fréquences cumulatives au niveau d'une population

Fréquence directe et fréquence cumulative d'un effet

Exemple: fréquence directe et fréquence cumulative du "T > MIC" au niveau de la population...

H. Sun, ISAP-FDA Workshop, 1999

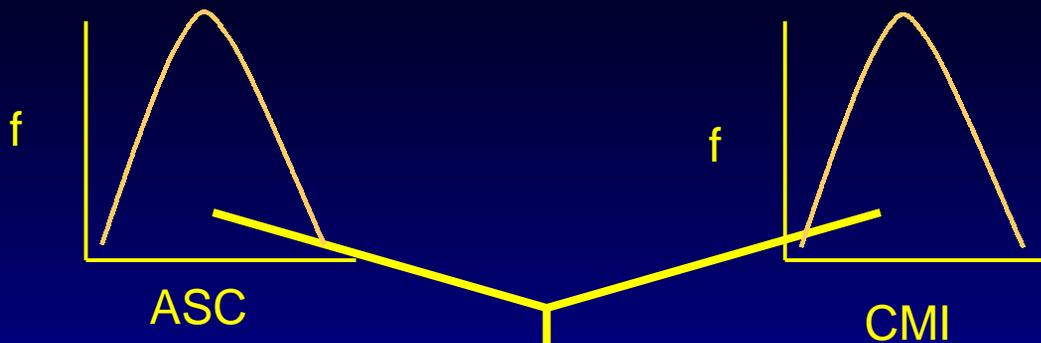


# Simulations “Monte Carlo”



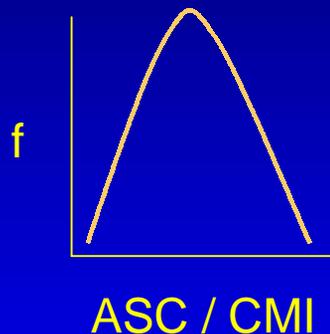
R. Wise, 11th ECCMID, 2001

patients

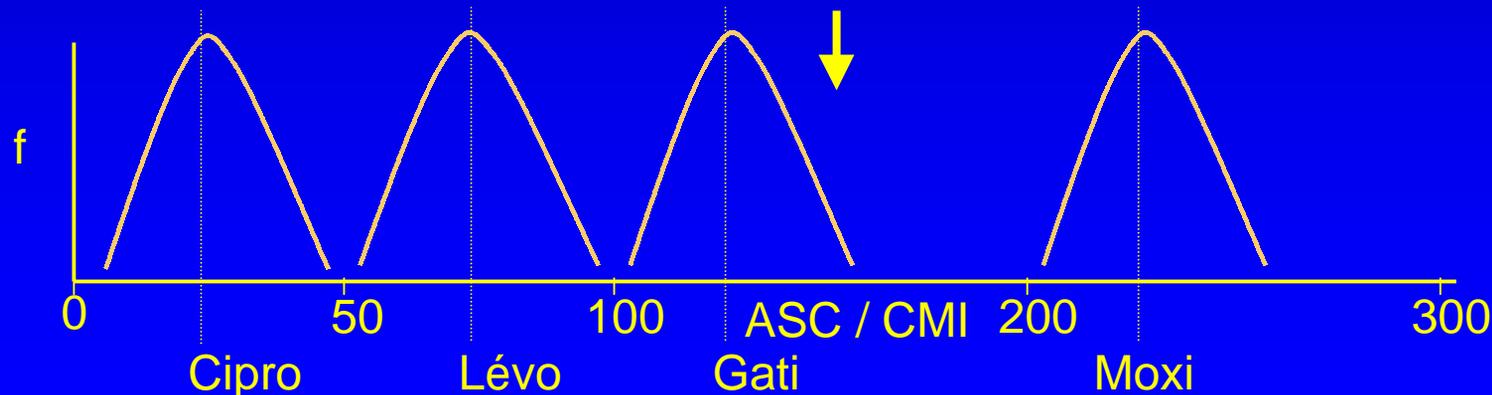


bouillon

Simulation "Monte Carlo"



R. Wise, 11th ECCMID, 2001



## Pour suivre ...

---

- Methodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents
- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que peut (et doit) faire le clinicien ?

# Type de “propriétés PK/PD” des antibiotiques

---

Les antibiotiques actuellement disponibles peuvent être regroupés en 3 groupes montrant, une dépendance prédominante vis-à-vis soit :

- du temps ( $T > CMI$ )
- du rapport  $ASC / CMI$
- du rapport  $ASC / CMI$  **et** du rapport  $Pic / CMI$

# Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (1 de 3)

(d'après WA. Craig, 2000)

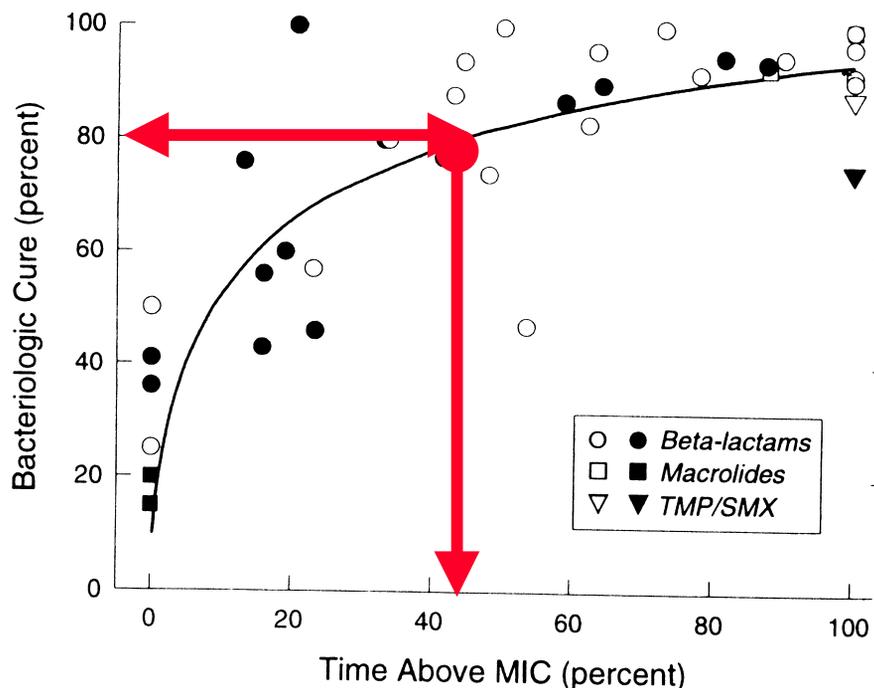
---

1. Antibiotiques avec effet **temps-dependent**, pas ou peu d'influence de la concentration, et peu d'effets persistants

AB	paramètre PK/PD	But
$\beta$ -lactames clindamycine oxazolidinones macrolides flucytosine	Temps au-delà de la CMI	Maximiser ce temps au-delà de la CMI

---

# Relation entre “temps au-delà de la CMI et efficacité pour les $\beta$ -lactams, les macrolides et le SFX/TMP dans l’otite moyenne



**Le T > CMI  
doit dépasser  
50 %**

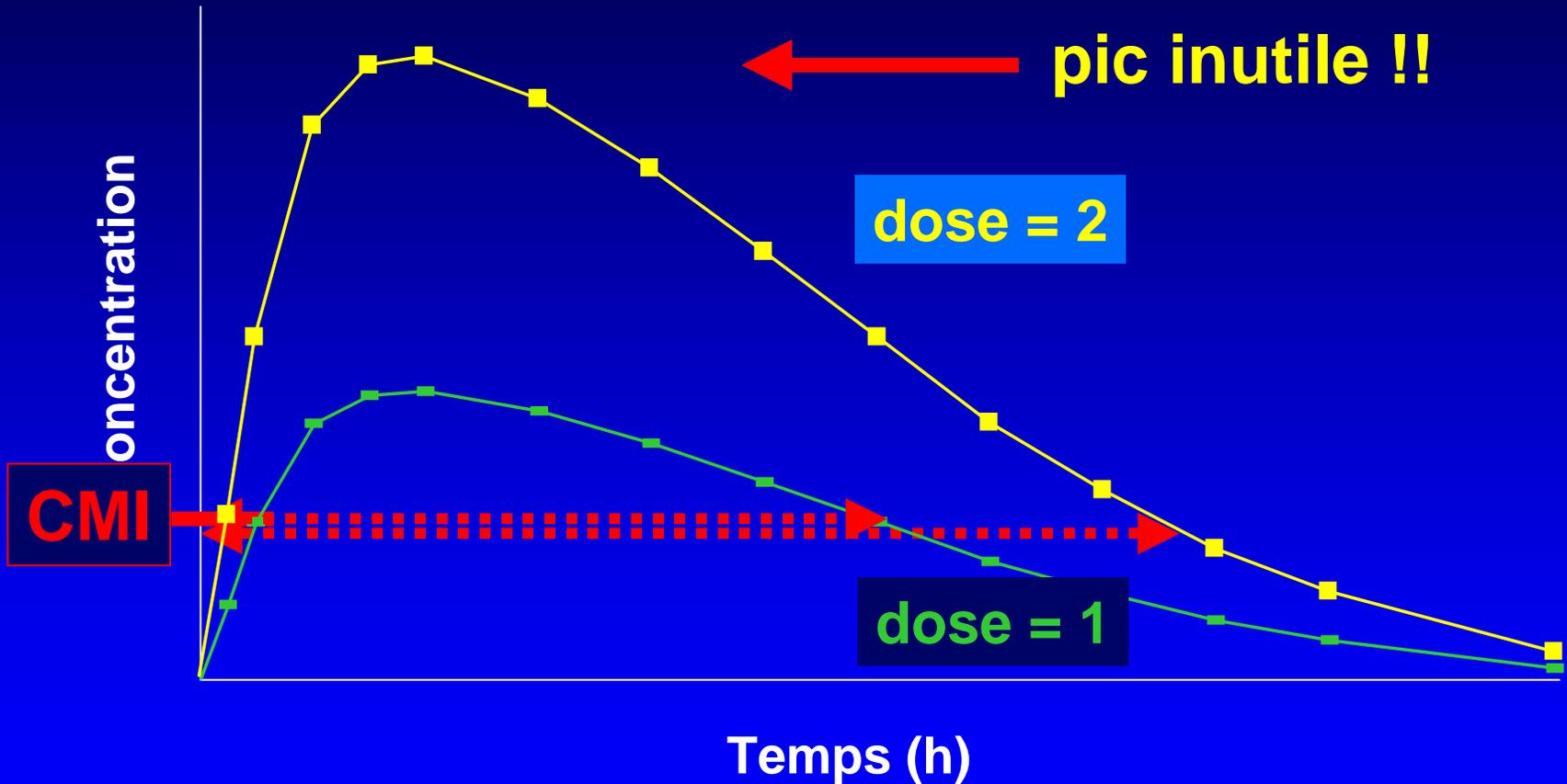
FIG. 1. Relationship between the percentage of time that serum levels exceed the MIC<sub>90</sub> and the bacteriologic cure in otitis media caused by *S. pneumoniae* (open symbols) and beta-lactamase-positive and -negative *H. influenzae* (closed symbols). Data available for 10 beta-lactams, 2 macrolides and trimethoprim-sulfamethoxazole. The coefficient of determination was 0.57.

# Comment obtenir un $T > CMI$ ?

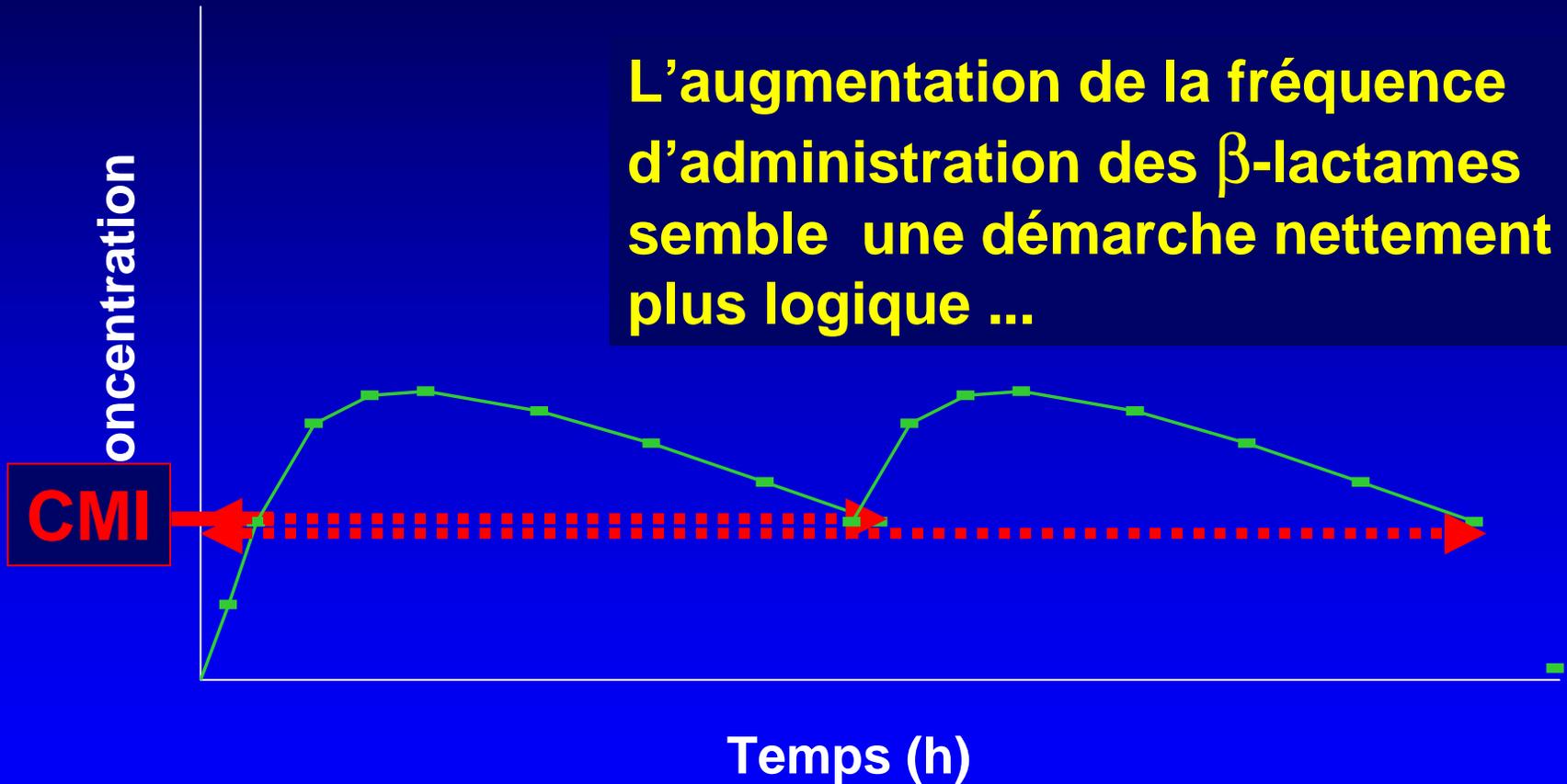
---

- Augmenter la dose unitaire ?
- Augmenter la fréquence d'administration ?

# Augmenter la dose unitaire ...



# Augmenter la fréquence d'administration ...



# $\beta$ -lactames en infusion continue ?

---

- forme optimisée d'administration
- possibilité d'obtenir des concentrations stables aux environs de 20 to 40 mg/L

Mais attention ...

- à la stabilité des molécules
  - le noyau  $\beta$ -lactame est intrinsèquement fragile ...  
→ temperature !!!
  - incompatibilités avec d'autres molécules devant être également administrées en continu

# Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (2 de 3)

(d'après WA. Craig, 2000)

## 2. Antibiotiques avec **effet temps-dépendent**, pas ou peu d'influence de la concentration, mais des **effets persistants prononcés**

AB	paramètre PK/PD	But
glycopeptides tétracyclines azithromycine streptogramines fluconazole	rapport $ASC_{24\text{ h}} / \text{CMI}$	<b>Optimiser la quantité d' AB administré</b>

\* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

# Antibiotiques AUC / MIC - dépendants et résistance

---

**Nous voyons clairement que la résistance aux**

- **macrolides**
- **glycopeptides**
- **tétracyclines**

**peut être mise en corrélation avec**

- **leur bactéricidie lente et très incomplète;**
- **l'usage de doses trop faibles;**
- **leur usage dans des conditions où l'éradication est impossible.**

# Antibiotiques AUC / MIC - dépendants et résistance

---

## Exemples:

- **glycopeptides :**
  - éradication d'une colonisation par des MRSA
  - décontamination sélective du tractus digestif
  - traitement en première intention de la colite associée aux antibiotiques
  - applications topiques ou irrigations
- **macrolides**
  - otite moyenne
  - promotion "bon pour toute infection respiratoire"
- **tétracyclines**
  - doses faibles par crainte de toxicité
  - traitement de l'acné

# Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (3 de 3)

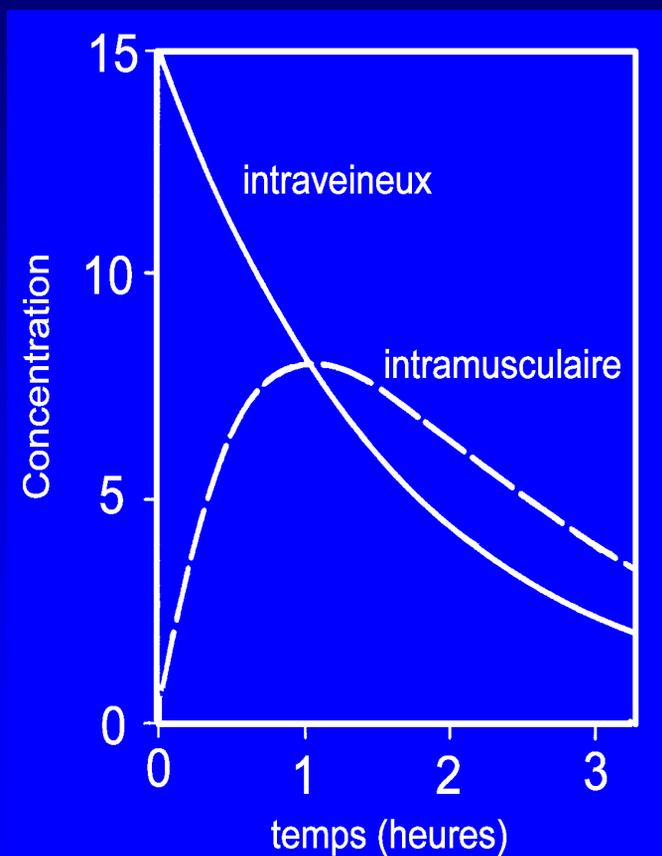
(d'après WA. Craig, 2000)

## 3. Antibiotiques à **activité bactéricide concentration-dépendante** et doués d'**effets persistants** prolongés (effet postantibiotique)

<b>AB</b>	<b>paramètre PK/PD</b>	<b>But</b>
aminoglycosides fluoroquinolones daptomycin kétolides amphotericin B	<b>Pic</b> <b>et</b> <b>rapport</b> <b>ASC<sub>24h</sub> / CMI</b>	<b>Optimiser</b> <b>le pic</b> <b>et la quantité</b> <b>de médicament</b>

\* 2d ISAP Educational Workshop,  
Stockholm, Sweden, 2000

# Aminoglycosides : obtenir un pic !



1. Mode d'administration adéquat

➔ administration i.v.

2. Calcul du pic nécessaire

➔ pic minim. = 8 x la CMI

3. Calculer la dose

$$\text{pic} = \text{dose} / Vd$$

➔ dose = pic x Vd

# PK / PD en action ...

## Aminoglycosides :

Augmenter la dose unitaire pour obtenir le pic nécessaire

$CMI = 1 \text{ mg/L} \Rightarrow C_{\max} = 8 \text{ mg/L} \Rightarrow 3 \text{ mg/kg}$

$CMI = 2 \text{ mg/L} \Rightarrow C_{\max} = 16 \text{ mg/L} \Rightarrow 6 \text{ mg/kg}$  ← limite pour G, T, N

$CMI = 4 \text{ mg/L} \Rightarrow C_{\max} = 32 \text{ mg/L} \Rightarrow 15 \text{ mg/kg}$  ← Limite pour A, I

# PK /PD en action ...

## Aminoglycosides: 1ère règle de base...



**un organisme avec une CMI < 1** (dans les indications)  
**sera en principe traitable**



**l'efficacité risque de d'être faible pour les organismes avec des CMI**

- **> 2 pour G, T, N ( max. 6 mg/kg )**
- **> 4 pour A, I ( max. 15 mg/kg )**



### **Points critiques "PK / PD" de sécurité**

- **G, N, T : 2 µg / ml**
- **A / I : 4 µg / ml**

# PK PD en action ...

## Aminoglycosides: 2ème règle de base ...



**Administration uniquotidienne  
pour réduire la toxicité**

- pic à 1h: 12-18 mg/L pour G, T, N  
20-30 mg/L pour A, I

**Augmenter l'intervalle**

**( → 36h, → 48h)**

**en cas d'insuffisance rénale AVANT  
de réduire la dose...**

**Once-daily dosing of  
aminoglycoside antibiotics**

Fisman, DN; Beth Israel Deaconess  
Med Ctr; Div Infect Dis; Harvard  
Univ, Sch Publ Hlth, Infectious-  
Disease-Clinics-of-North-America.  
Jun 2000

# Fluoroquinolones : atteindre une ASC **ET** un pic !!

---

- **Rapport  $ASC_{24h} / CMI \geq 125$  \*** (Schentag)
- **l' $ASC_{24h}$  est proportionnelle à la dose de 24h**  
→ **adjuster la dose journalière**
- **Rapport  $pic / CMI \geq 10$  \*** (Drusano et modèles dyn.)
- **le pic est proportionnel à la dose unitaire...**  
→ **adjuster la dose unitaire**

---

**\* envisager de ne considérer que la fraction libre !!**

$ASC_{24h} / MIC = 125$  comme guide pour fixer une limite de sensibilité acceptable aux doses standard de FQ

FQ	Dose (mg/24h)	$ASC_{24h}$ (mg/L x h)	Pt crit. PK/PD [AUC/MIC = 125]
norfloxacin	800	14 <sup>*</sup> , #	<b>0.1</b>
ciprofloxacin	500	12 <sup>*</sup>	<b>0.1</b>
ofloxacin	400	31 to 66 <sup>*</sup> , +	<b>0.2 - 0.4</b>
lévofloxacin	500	47 <sup>*</sup>	<b>0.4</b>
gatifloxacin	400	35 <sup>*</sup>	<b>0.3</b>
moxifloxacin	400	48 <sup>*</sup>	<b>0.4</b>

\* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, TEQUIN® and AVELOX®; # literature data; + first dose to equilibrium

# Pic / CMI > 10 comme guide pour fixer une limite de sensibilité acceptable aux doses standard de FQ

FQ	Dose (mg/24h)	C <sub>max</sub> (mg/L)	Pt crit. PK/PD [C <sub>max</sub> / 12] (mg/L)
norfloxacin	800	2.4 *	<b>0.2</b>
ciprofloxacin	500	2.4 *	<b>0.2</b>
ofloxacin	400	3-4.5 *, +	<b>0.3 - 0.4</b>
lévofloxacin	500	5-6 *, +	<b>0.4 - 0.5</b>
gatifloxacin	400	4.2 *	<b>0.4</b>
moxifloxacin	400	4.5 *	<b>0.4</b>

\* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, TEQUIN®, LEVAQUIN®, and AVELOX®

+ first dose to equilibrium

$ASC_{24h} / MIC = 125$  **ET**  $Pic / CMI > 10$  comme  
 paremaètres fixant la limite de sensibilité aux FQ

FQ	Dose (mg/24h)	Pt crit. PK/PD (mg/L)		<b>NCCLS Bkpt</b> (mg/L)
		ASC/CMI (24h)	pic / MIC	
norfloxacin	800	<b>0.1</b>	<b>0.2</b>	<b>4</b>
ciprofloxacin	500	<b>0.1</b>	<b>0.2</b>	<b>1</b>
ofloxacin	400	<b>0.2-0.4</b>	<b>0.3 - 0.4</b>	<b>2</b>
levofloxacin	500	<b>0.4</b>	<b>0.4 - 0.5</b>	<b>2</b>
gatifloxacin	400	<b>0.3</b>	<b>0.4</b>	<b>2</b>
moxifloxacin	400	<b>0.4</b>	<b>0.4</b>	<b>2</b>

\* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, TEQUIN®  
 and AVELOX®

## Points critiques ??

Les points critiques du NCCLS pour la plupart des fluoroquinolones ont probablement été fixés à des valeurs trop élevées et ne donnent des rapport  $ASC_{24h}/CMI > 125$  que si

- leur clairance est plus faible que chez des sujets normaux
- des doses plus élevées que les doses standard sont administrées ...

Ces points critiques ne corresponde pratiquement jamais à des rapports pic /CMI  $\geq 10$  !

**Resistance...**



## Fluoroquinolones: règle de base ...



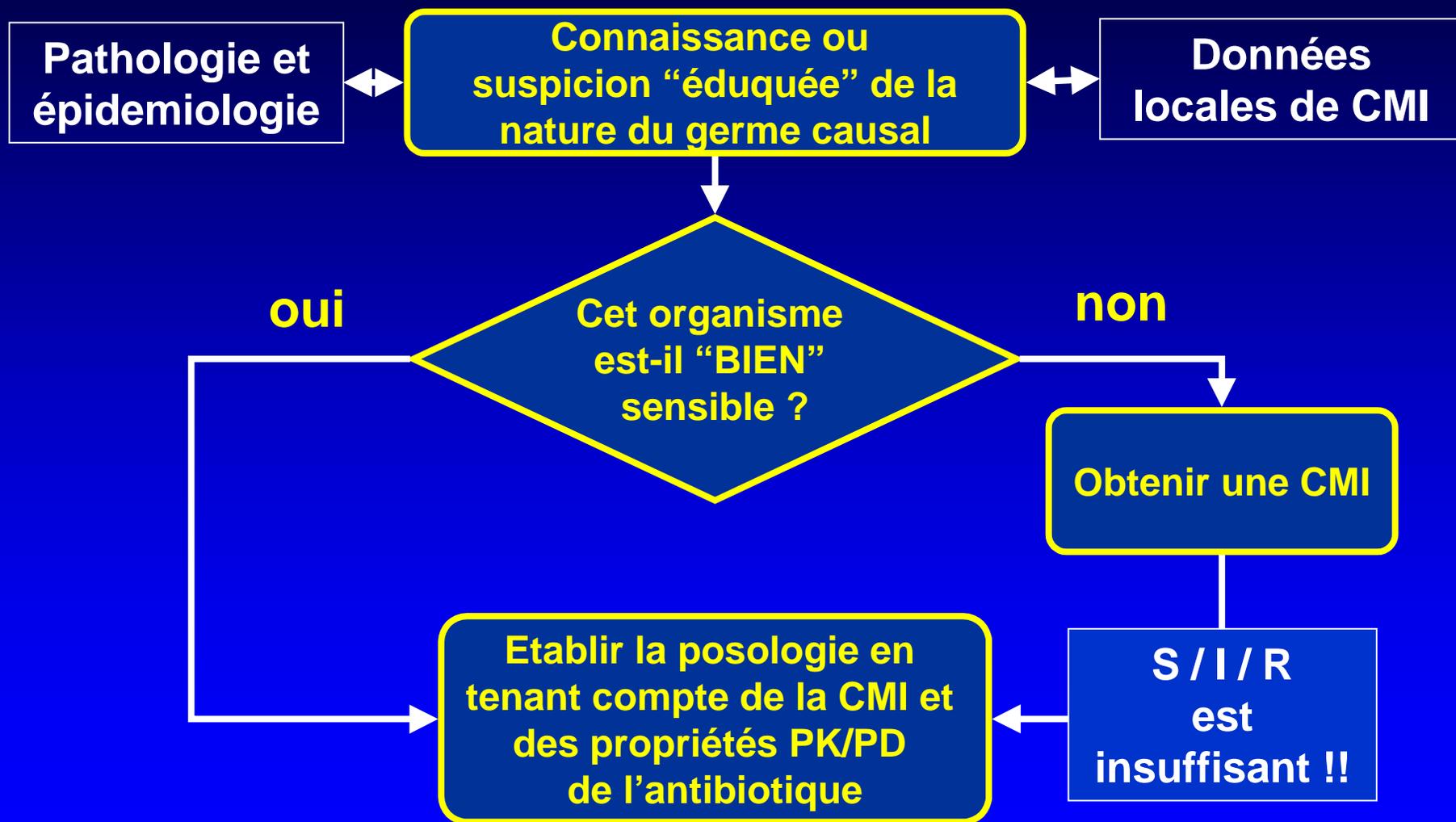
**N'essayez pas de traiter avec des doses conventionnelles des infections sérieuses causées par des organismes dont les CMI soient  $> 0.5$  !!**

## Et pour terminer ...

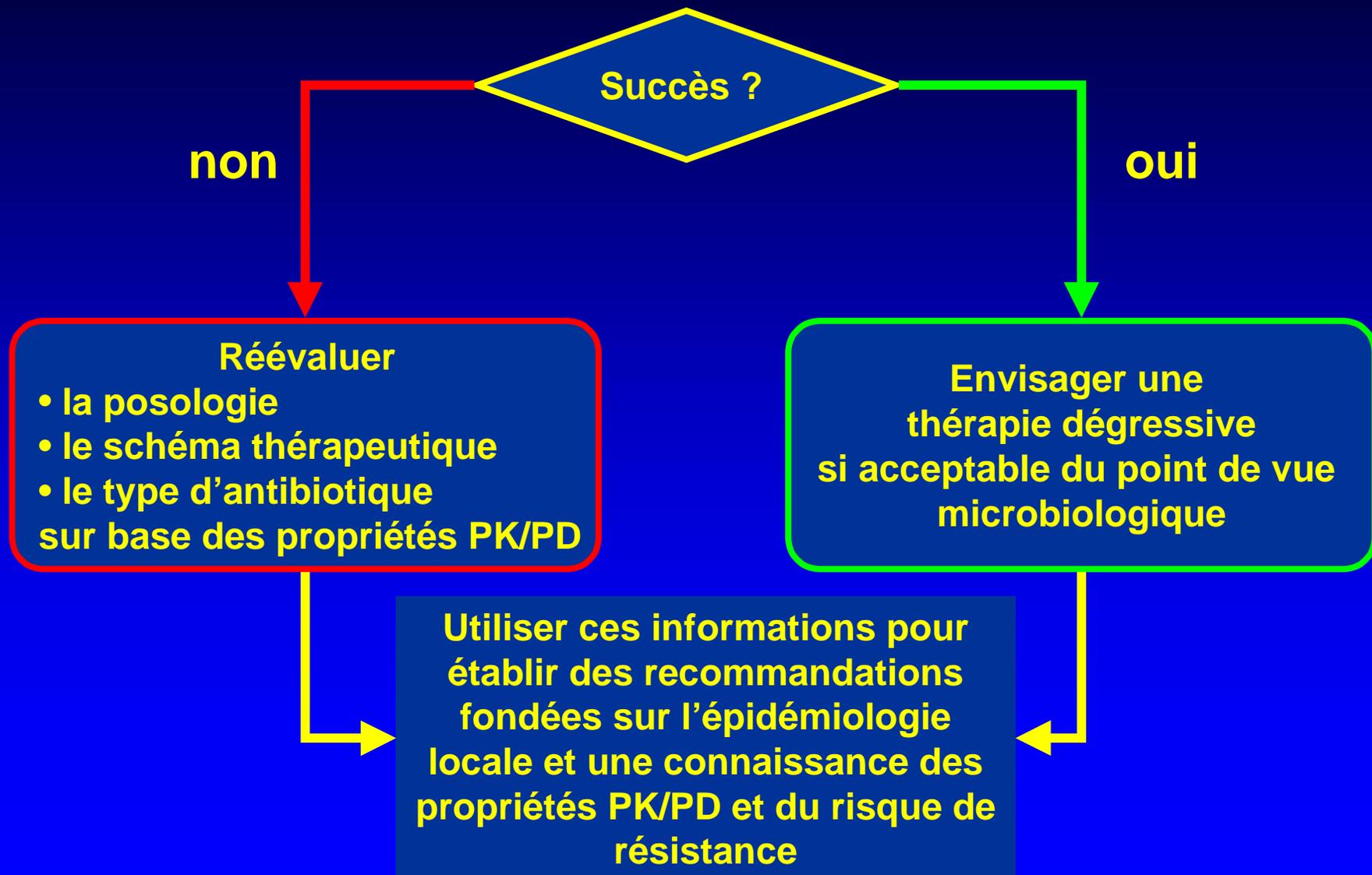
---

- Methodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents
- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que peut (et doit) faire le clinicien ?

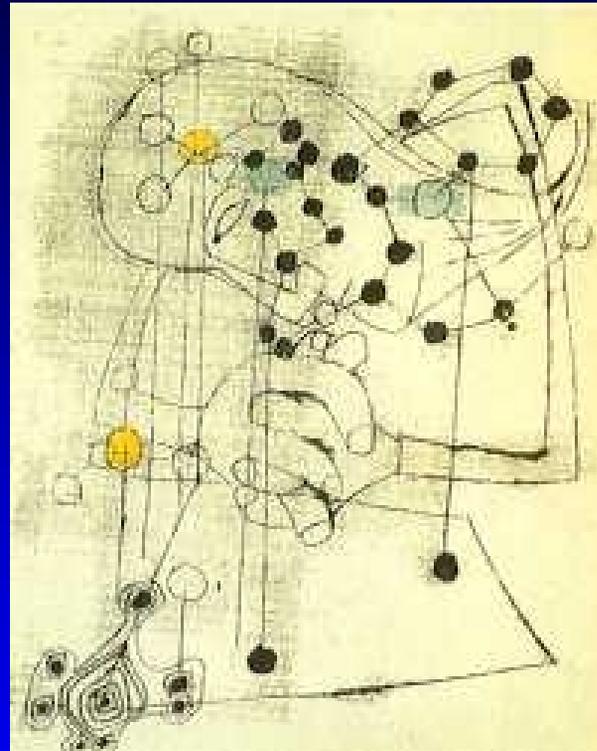
# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie en action ...



# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie en action ...



# Meilleur usage de "la molécule"...



"Scientist" by Ben Shahn  
New Jersey State Museum,  
Trenton, N.J.

[www.md.ucl.ac.be/facm](http://www.md.ucl.ac.be/facm)

F. Van Bambeke  
Y. Ouadrhiri  
S. Carryn  
H. Chanteux  
H. Servais

Peut-être plus tôt et  
plus simplement que  
vous ne le pensiez

W.A. Craig  
G.L. Drusano  
J.J. Schentag  
A. McGowan  
X. Zao  
V. Firsov  
S. Zinner  
A. Dalhoff

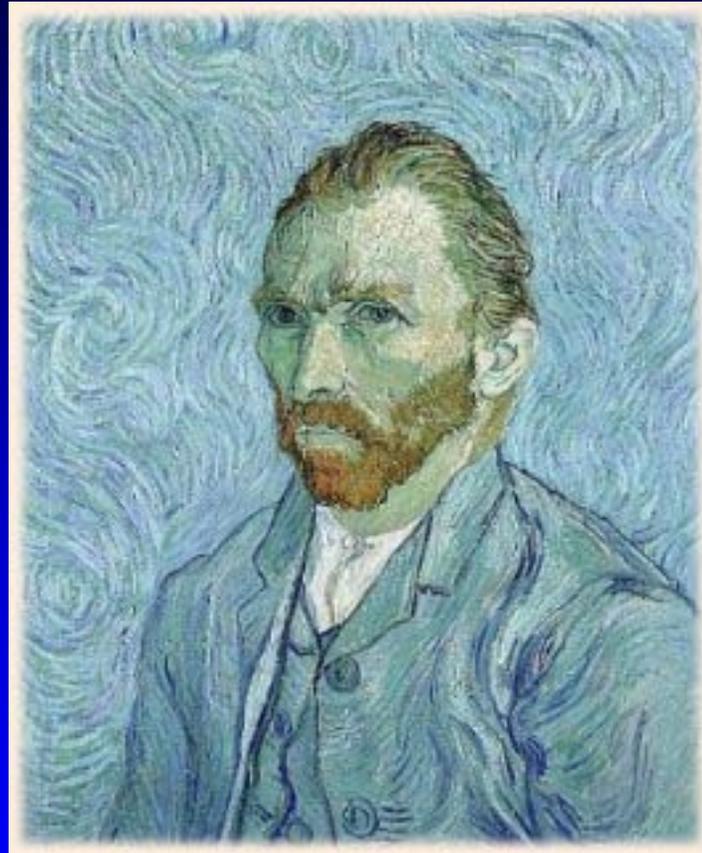
...



<http://www.isap.org>

**Et peut-être cela commence-t-il en Arles...,  
comme pour cet homme, lui aussi venu du Nord...**

**"C'est ici qu'il  
faut créer  
l'atelier du  
futur"**



**"La nature y est  
extraordinairement  
belle...je ne peux  
pas peindre aussi  
beau que cela mais  
je m'absorbe tant  
que je me laisse  
aller sans aucune  
règle"**

**Vincent, 1888**