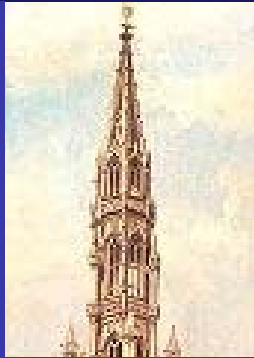


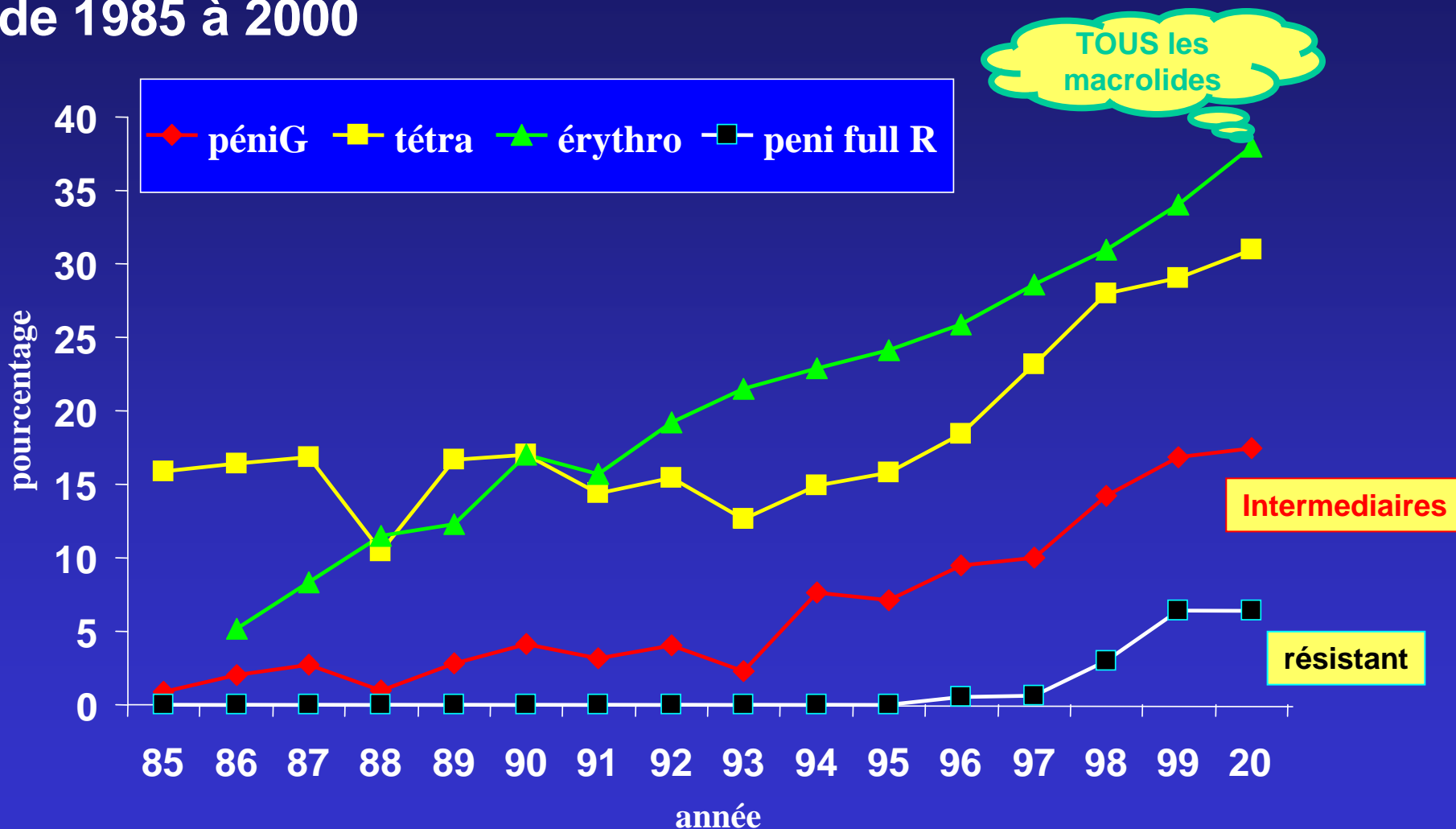
Usage approprié des antibiotiques



Paul M. Tulkens, Dr Méd.
Pharmacologie cellulaire et moléculaire
Louvain Drug Research Institute
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique

Pourquoi un "usage approprié" est-il important ?

S. pneumoniae: évolution de la résistance en Belgique de 1985 à 2000

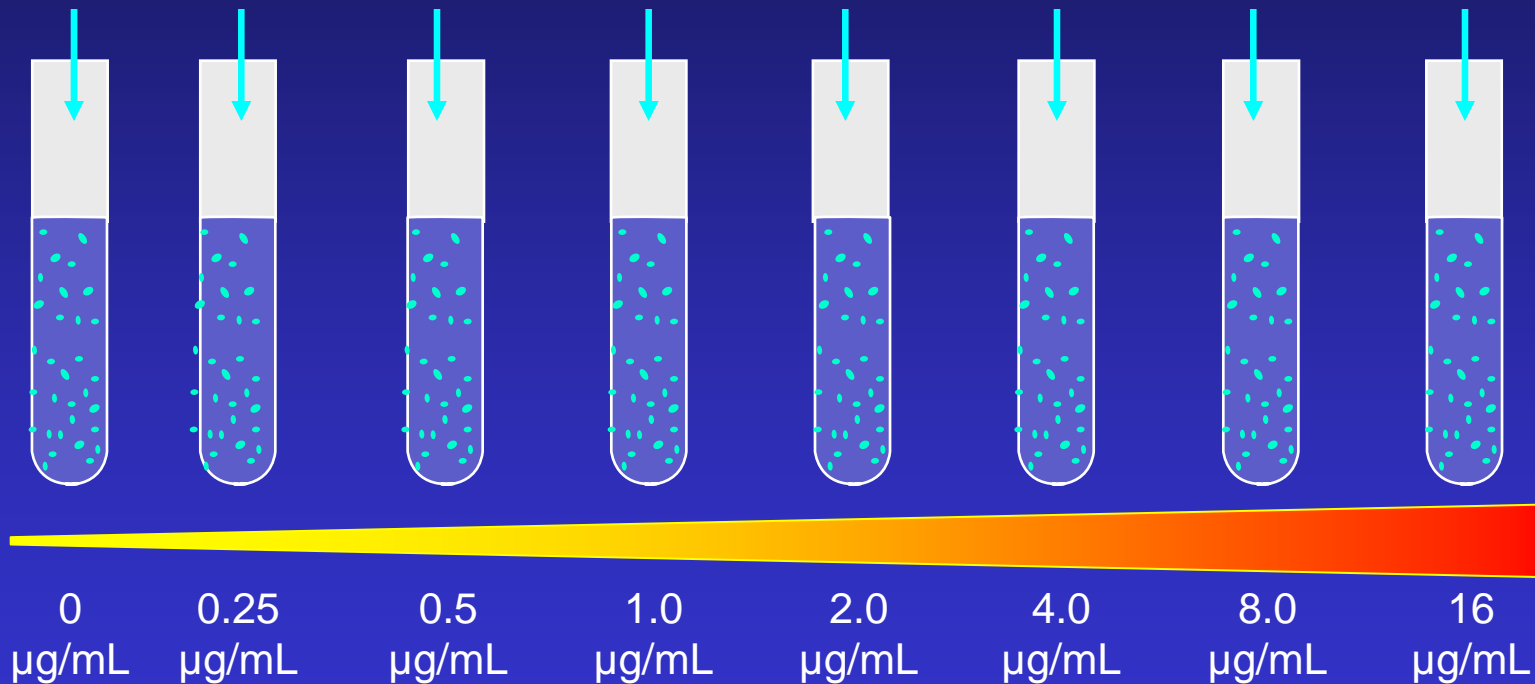


Laboratoire de référence des pneumocoques, Louvain (Prof. J. Verhaegen), 2000

Que veut dire "résistance" pour un clinicien ?

→ Quand la "Concentration minimale inhibitrice" (CMI) excède la "concentration clinique critique"

1. concentration standardisée (faible: 10^5 - 10^6 cfu/mL) de bactéries

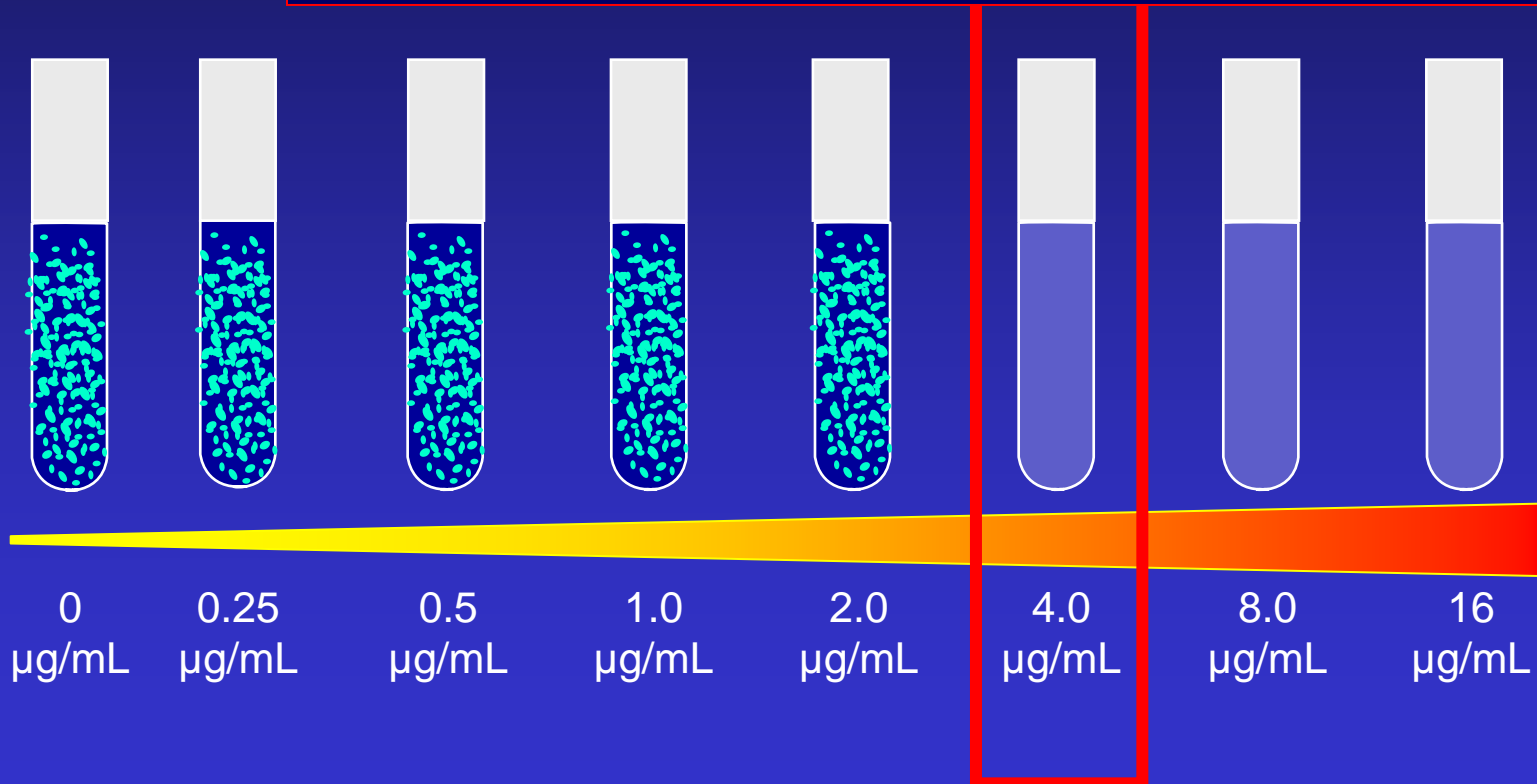


2. concentrations croissantes d'antibiotique

Que veut dire "résistance" pour un clinicien ?

3. attente de 24h et lecture

Concentration minimale inhibitrice (CMI)
= concentration la plus basse empêchant la croissance bactérienne



Que veut dire "résistance" pour un clinicien ?

→ Interprétation de la CMI ... = **concentration critique clinique**

Un micro-organisme est défini comme

cliniquement **sensible (S)**

- si la CMI) associée à une haute probabilité de succès thérapeutique

clinically **intermédiaire (I)**

- si la CMI est associée à un effet thérapeutique incertain.
Une infection peut être traitée de façon appropriée lorsqu'un dosage élevé de l'antibiotique est utilisé

cliniquement **résistant (R)**

- si la CMI est associée à une haute probabilité d'échec thérapeutique.

Les points critiques cliniques sont présentés par l'EUCAST sous forme de

S ≤ x mg/L; **R** > y mg/L (**I** est > x jusque y)

Quelles sont aujourd'hui les principales organisations fixant les concentrations critique ? (en quelques mots...)



Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI)

- anciennes molécules ou 2 ans après l'enregistrement

Food and Drug Administration (FDA)

- toutes les nouvelles molécules (pour au moins 2 ans)



European Committee for Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST)

- toutes les anciennes molécules
- toutes les nouvelles molécules

libre d'accès sur <http://www.eucast.org>

Exemples typiques de seuils de sensibilité suivant l'EUCAST

Penicillins ¹	MIC breakpoint (mg/L)	
	S ≤	R >
Ampicillin	0.5	2
Amoxicillin	0.5	2
Amoxicillin-clavulanate	0.5	2

Macrolides, lincosamides and streptogramins	MIC breakpoint (mg/L)	
	S ≤	R >
Azithromycin	0.25 ¹	0.5 ¹
Clarithromycin	0.25 ¹	0.5 ¹
Erythromycin	0.25	0.5
Roxithromycin	0.5 ¹	1 ¹
Telithromycin	0.25	0.5

Cephalosporins	MIC breakpoint (mg/L)	
	S ≤	R >
Ceftriaxone	0.5 ¹	2
Cefuroxime	0.5	1
Cefuroxime axetil	0.25	0.5

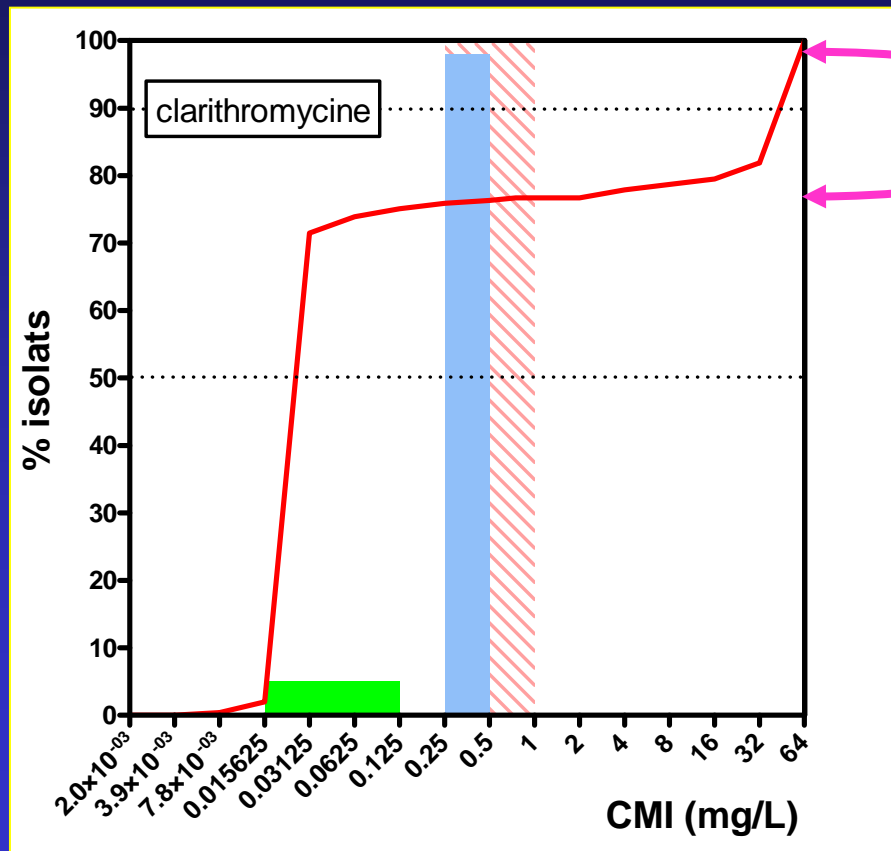
Fluoroquinolones	MIC breakpoint (mg/L)	
	S ≤	R >
Ciprofloxacin ²	0.125	2
Levofloxacin ³	2	2
Moxifloxacin	0.5	0.5
Ofloxacin ⁴	0.125	4

<http://www.eucast.org>

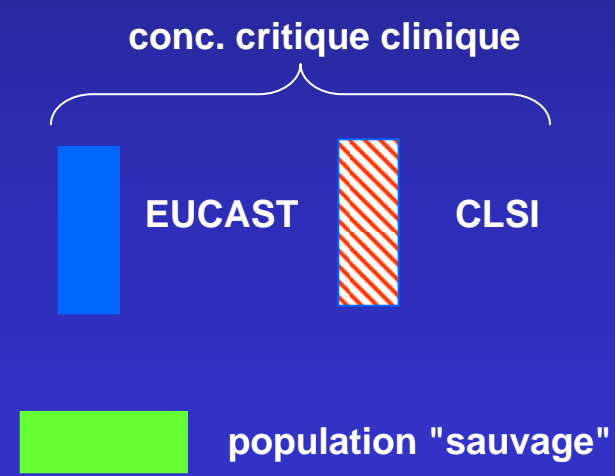
- for ciprofloxacin and ofloxacin, wild type *S. pneumoniae* are not considered susceptible therefore categorized as intermediate.
- for levofloxacin, the breakpoints relates to high dose (2 x 500 mg) therapy

La situation ne s'est guère améliorée en 2008 pour les macrolides en Belgique ...

Prévalence de la résistance de *S. pneumoniae* (%) vis-à-vis des macrolides: patients atteints de pneumonie communautaire (n=249)



25 % de résistance



Lismond et al, ECCMID 2010 and submitted

<http://www.eucast.org>

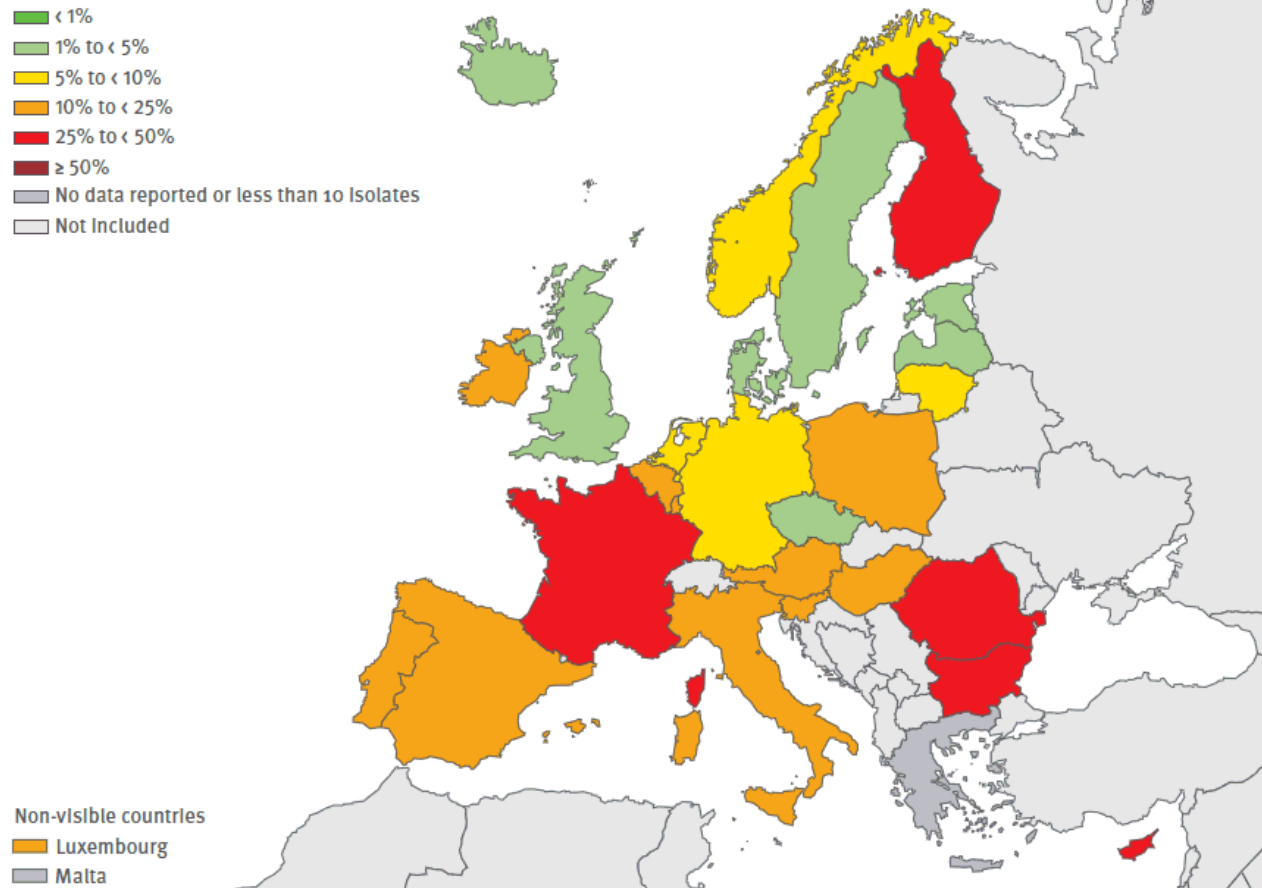
... et guère mieux ailleurs en Europe...



Proportion d'isolats de *Streptococcus pneumoniae* non-sensibles macrolides en Europe en 2009

<http://ecdc.europa.eu/>

Figure 5.2: *Streptococcus pneumoniae*: proportion of invasive isolates non-susceptible to macrolides in 2009





... et guère non plus au Maroc

- "SOAR": the **S**urvey **O**f **A**ntibiotic **R**esistance
 - surveille la sensibilité des pathogènes respiratoires-clés au Moyen Orient et en Afrique (Algérie, Côte d'Ivoire, Egypte, Kenya, Maroc, Qatar, Pakistan, Sénégal et Émirates Arabes Unis).
 - 929 isolats *S. pneumoniae* collecté en 2007-2009
 - globalement, la sensibilité à l'azithromycine n'est que de 49.3 % si on applique des critères PK/PD

Seuils utilisés...

Tableau 1

les seuils en mg/L utilisés pour déterminer les catégories sensibles S, intermédiaires I et résistantes R, basés sur les PK/PD

Antibiotique	Seuils PK/PD	
	S	R
Amoxicilline	≤ 2	≥ 4
Amoxicilline/acide clavulanique ^b	≤ 2	≥ 4
Céfaclor	≤ 0.5	≥ 1
Céfixime	≤ 1	≥ 2
Ceftriaxone ^c	≤ 1	≥ 2
Céfuroxime ^d	≤ 1	≥ 2
Cefpodoxime	≤ 0.5	≥ 1
Azithromycine ^e	≤ 0.12	≥ 0.25
Clarithromycine ^f	≤ 0.25	≥ 0.5
Ciprofloxacine	≤ 1	≥ 2
Ofloxacine	≤ 2	≥ 4

 EUCAST

≤ 0.5 - > 2.0

≤ 0.25 - > 0.5

Et le détail pour le Maroc ...

Sensibilité du *S. pneumoniae* aux antibiotiques utilisant

les Seuils CLSI et PK/PD

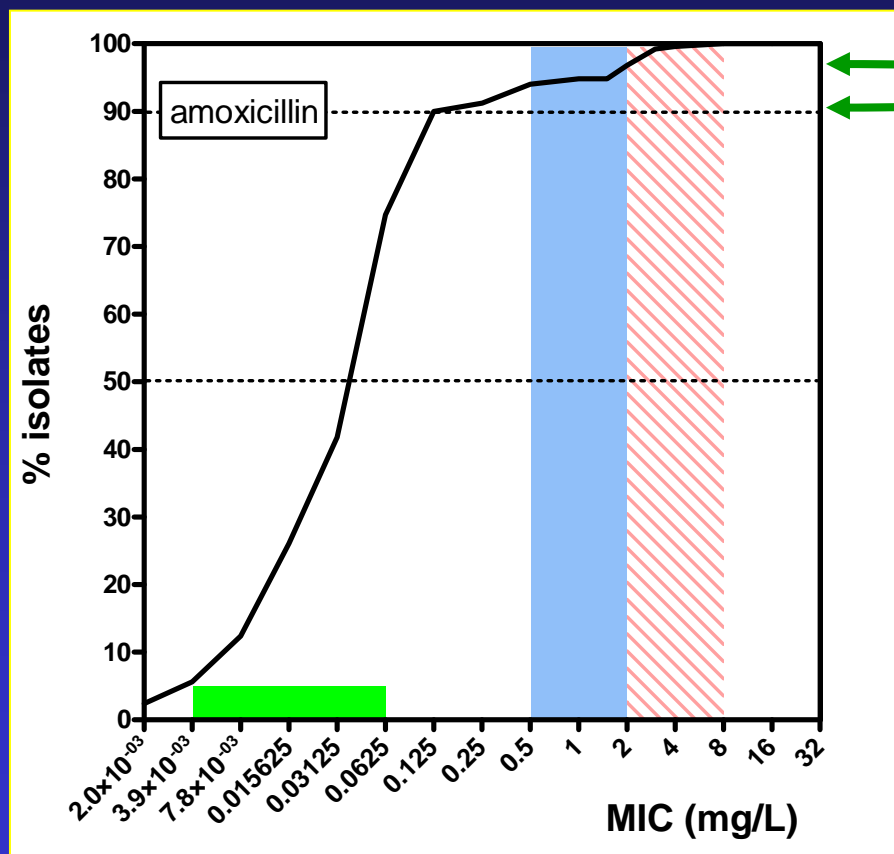
Antibiotique	CMI ₉₀	Maroc (n=89)		
		CLSI		PK/PD
		S (%)	R (%)	S (%)
Pénicilline*	0.5	82	5.6	-
Amoxicilline	-	-	-	-
Amoxicilline/acide clavulanique	0.25	97.8	0	97.8
Céfixime	2	-	-	84.3
Céfuroxime	0.25	94.4	2	94.4
Céfaclor	2	85.4	9	79.8
Ceftriaxone	0.25	100	0	100
Érythromycine ^a	-	87.6	11.2	-
Azithromycine	16	66.2	16.9	11.2
Clarithromycine	-	-	-	-
Ofloxacine	4	44.9	2.3	44.9

88.8 % non-sensible (PK/PD)

55.1 % non-sensible (PK/PD)

Mais la situation s'est améliorée pour les pénicillines en Belgique..

Prévalence de la résistance de *S. pneumoniae* (%) vis-à-vis de l'amoxicilline (intermédiaires et résistant) : patients atteints de pneumonie communautaire (n=249)



7 %
intermédiaires
et quasi pas
de résistants

conc. critique clinique



EUCAST



CLSI



population "sauvage"

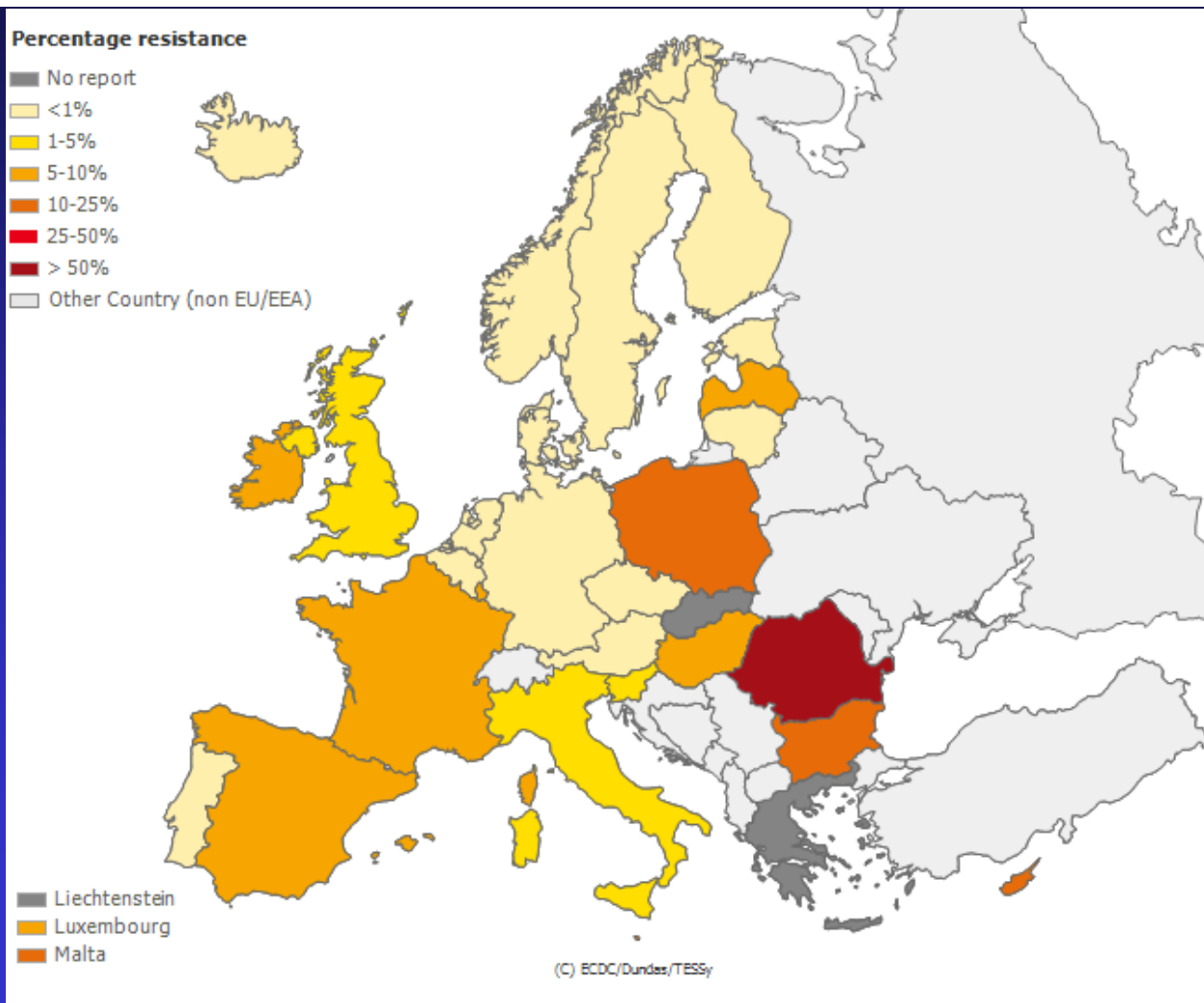
<http://www.eucast.org>

et aussi en Europe ...



Proportion d'isolates de *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline en 2008

<http://ecdc.europa.eu/>



Comment cela a-t-il été possible ?

1. Nous avons de grands efforts pour réduire l'usage inutile des antibiotiques...

2. Pour les infections qui requièrent un traitement antibiotique, nous avons amélioré leur usage

RESEARCH LETTER

Association Between Antibiotic Sales and Public Campaigns for Their Appropriate Use

JAMA, November 24, 2004—Vol 292, No. 20 2469

moins et mieux

Campagnes publiques..

France...

Le Monde | 07.10.02 | 16h43
MIS A JOUR LE 07.10.02 | 17h04

Mobilisation contre la surconsommation d'antibiotiques

L'assurance-maladie lance une campagne d'information pour limiter une pratique chère et nocive.

Alexander Fleming, inventeur de la pénicilline en 1929, n'en reviendrait pas. Moins d'un siècle après que ce médecin britannique a ouvert la voie au traitement des maladies infectieuses (tuberculose, diphtérie, choléra, etc.) par les antibiotiques, ces médicaments sont aujourd'hui dangereusement surconsommés.

Pour promouvoir le "bon usage" des antibiotiques et limiter le phénomène de résistance des bactéries, la Caisse nationale d'assurance-maladie (CNAM) lance, en octobre, une vaste campagne d'information et de sensibilisation auprès des médecins et du grand public, conformément au calendrier du plan pluriannuel pour "préserver l'efficacité des antibiotiques" lancé en novembre 2001 par Bernard Kouchner, l'ancien ministre de la santé.

Imprimer | Envoyer par email

voir séquence Société

Logo: .be HEALTH

Une initiative du Service public fédéral
"Santé Publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement"
avec le soutien des Communautés française et germanophone

les antibiotiques: à utiliser moins souvent et mieux

Dernière actualisation : mars 2004

accès brochure | questions Réponses | dépliant | spot TV

Belgique... dès 2001...

L'usage correct
des antibiotiques

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie (PK / PD) : Comment améliorer l'usage des antibiotiques ?

Le point de départ ...

- l'usage des antibiotiques a été longtemps irrationnel et / ou
- non fondé sur des bases pharmacodynamiques solides
 - recherche de "doses minimales" par crainte de toxicité
 - "erreurs" dans les dosages et les schémas d'administration
 - non compréhension de ce qu'est un schéma optimal
- la pharmacocinétique était utilisée principalement pour établir la présence de l'antibiotique mais sans corrélation claire et précise entre dose et efficacité



**La pharmacodynamie des anti-infectieux
était largement "*terra incognita*" il y a 30 ans**

Comment cela a-t-il commencé



Un groupe d'amis s'est réuni à Stockholm en 1989

A quoi pensaient-ils ?

Pharmacocinétique
de population

Concentrations
tissulaires

Rapports
efficacité/toxicité

Effet post-antibiotique
et β -lactames en
infusion continue

ASC et
fluoroquinolones

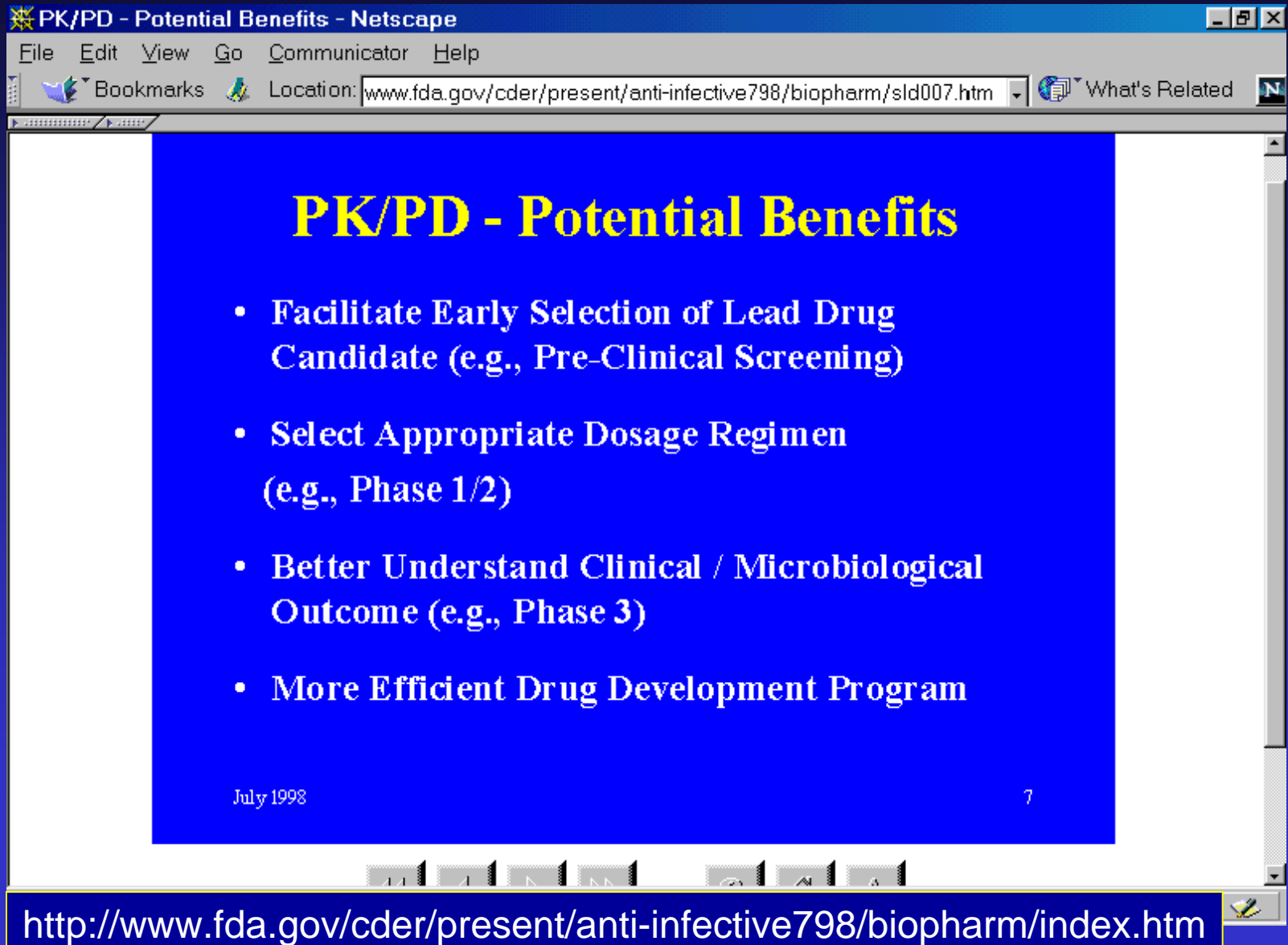
Administration
unquotidienne des
aminycosides



PK/PD depuis 1989 ...

- 1990 ...** : organisation de sessions sur la pharmacodynamie dans les grands congrès internationaux (ICAAC, ECCMID, etc...)
- 1995 ...** : Introduction de considérations PK/PD dans le développement et l'enregistrement (FDA/EMEA)
- 2005 ...** : Considérations PK/PD introduites dans les études cliniques et la pratique journalière ...
- now** : PK/PD utilisé pour définir des politiques de remboursement qui visent à l'optimisation d'usage des antibiotiques ...

PK /PD en action aux Etats-Unis (1999...)



The screenshot shows a Netscape browser window with the title "PK/PD - Potential Benefits - Netscape". The address bar contains 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

July 1998 7

At the bottom of the browser window, a text box contains the URL: <http://www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/index.htm>

PK /PD en action en Europe (1999)



" **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 of approving a dose recommendation based on **pharmacokinetic** and **pharmacodynamic** considerations will be further investigated in one of the CPMP* working parties... "

* Committee for Proprietary Medicinal Products – European Medicines Agency

Publications de l'Agence Européenne du Médicament ...



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

<http://www.ema.europa.eu>



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

25 March 1999
EMA/9880/99, Rev. 1

EMA Discussion Paper on Antimicrobial Resistance

London, 27 July 2000
CPMP/EWP/2655/99

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

PK / PD en action en pratique clinique

Quelques réalisations:

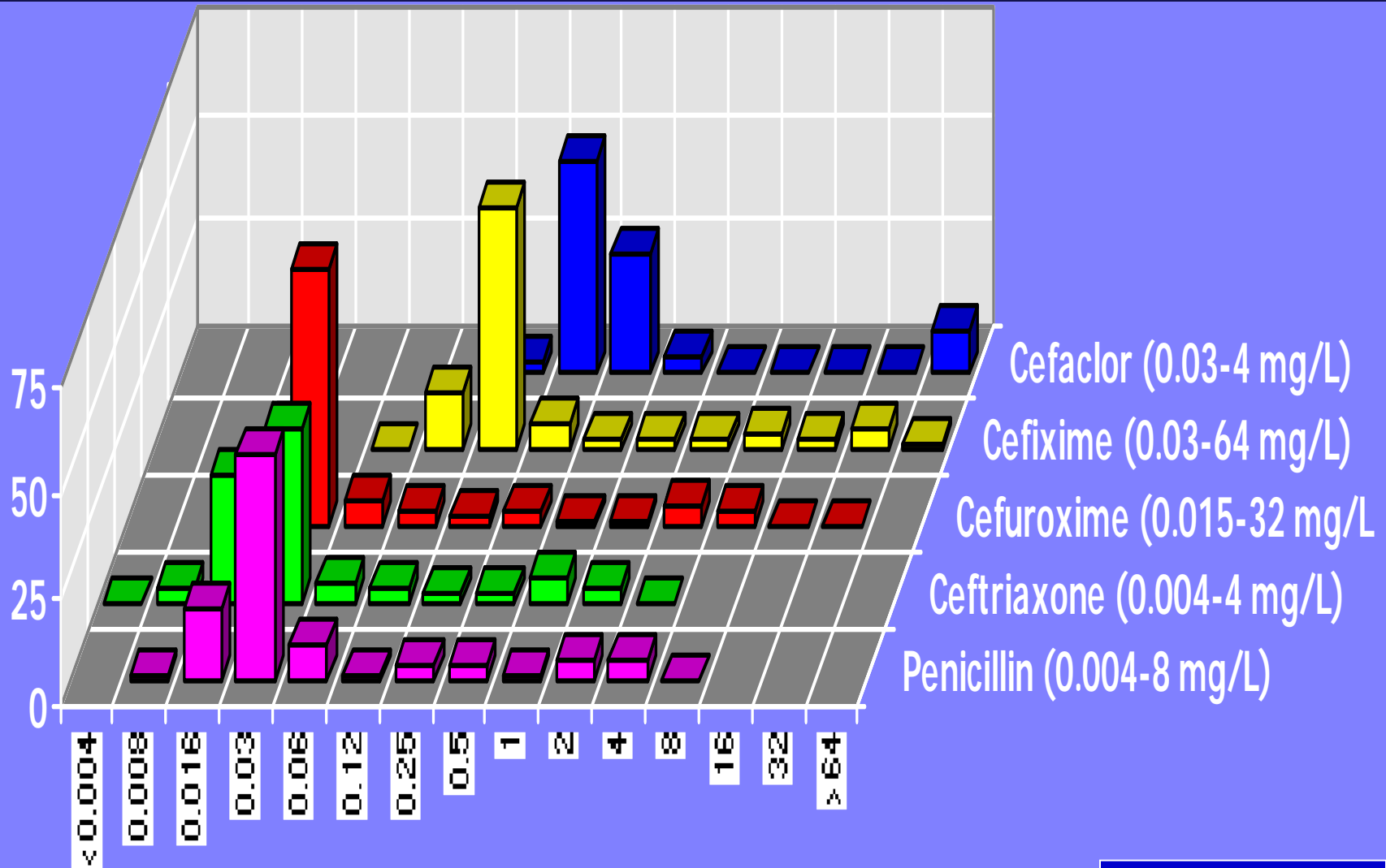
- Administration unquotidienne des aminoglycosides dans la plupart des indications
 - gentamicine, amikacine, netilmicine (de tid/bid vers qd)
 - isepamicine (enregistrée en qd)
- Rapports ASC_{24h} / CMI utilisés comme guide pour les études de phase II / III trials et l'optimisation d'usage des fluoroquinolones
 - moxifloxacin
- Infusion continue introduite pour les β -lactames (et la vancomycine) en pratique hospitalière

En quelques mots ...

- **Paramètres microbiologiques: CMI !**
- Paramètres pharmacodynamiques
- PK/PD appliqué aux β -lactames
- Les problèmes des fluoroquinolones
- Que faisons-nous en Belgique ?
- Les messages-clés

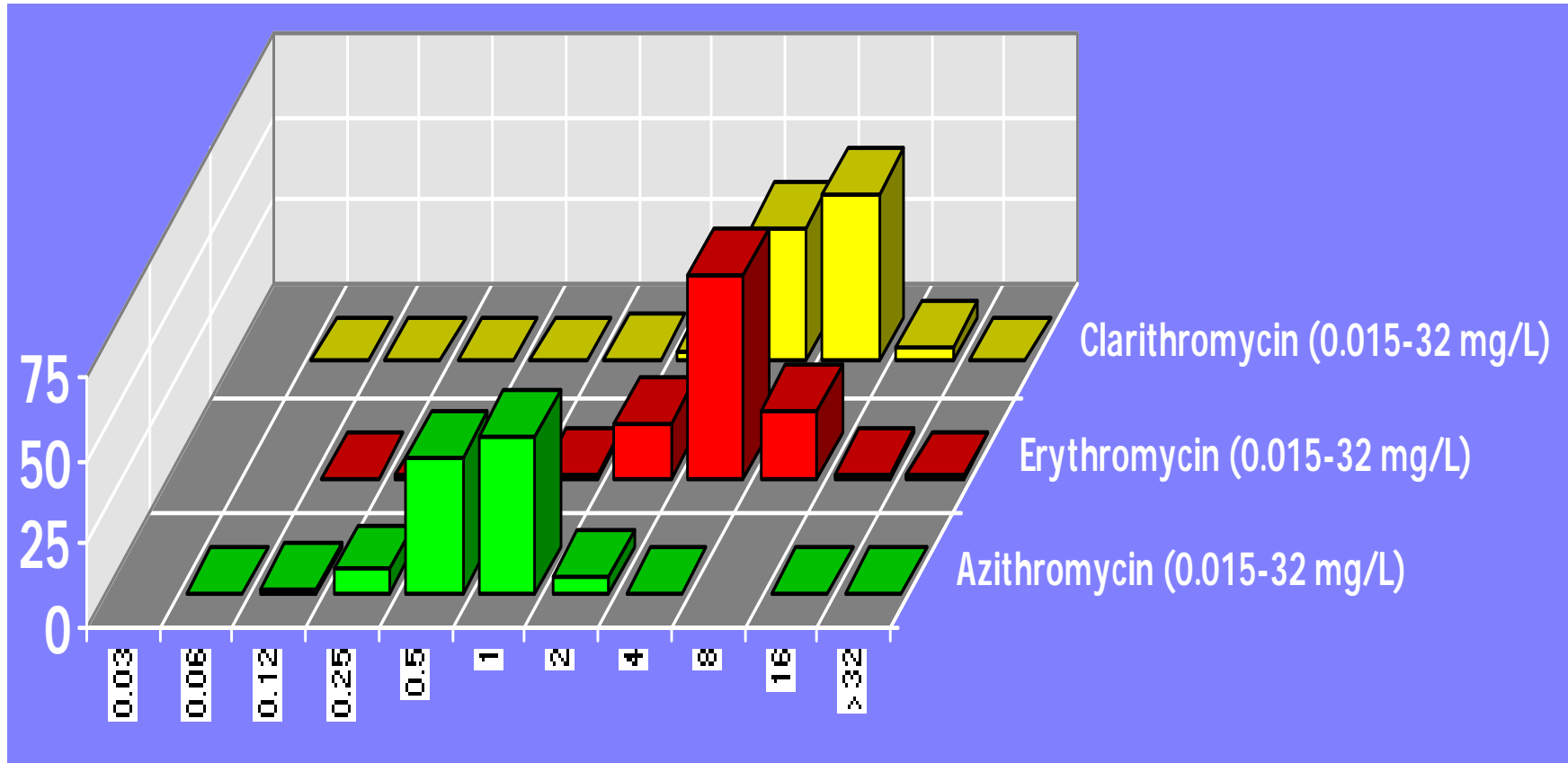
Importance des distributions de CMI

β -lactames et *S. pneumoniae*



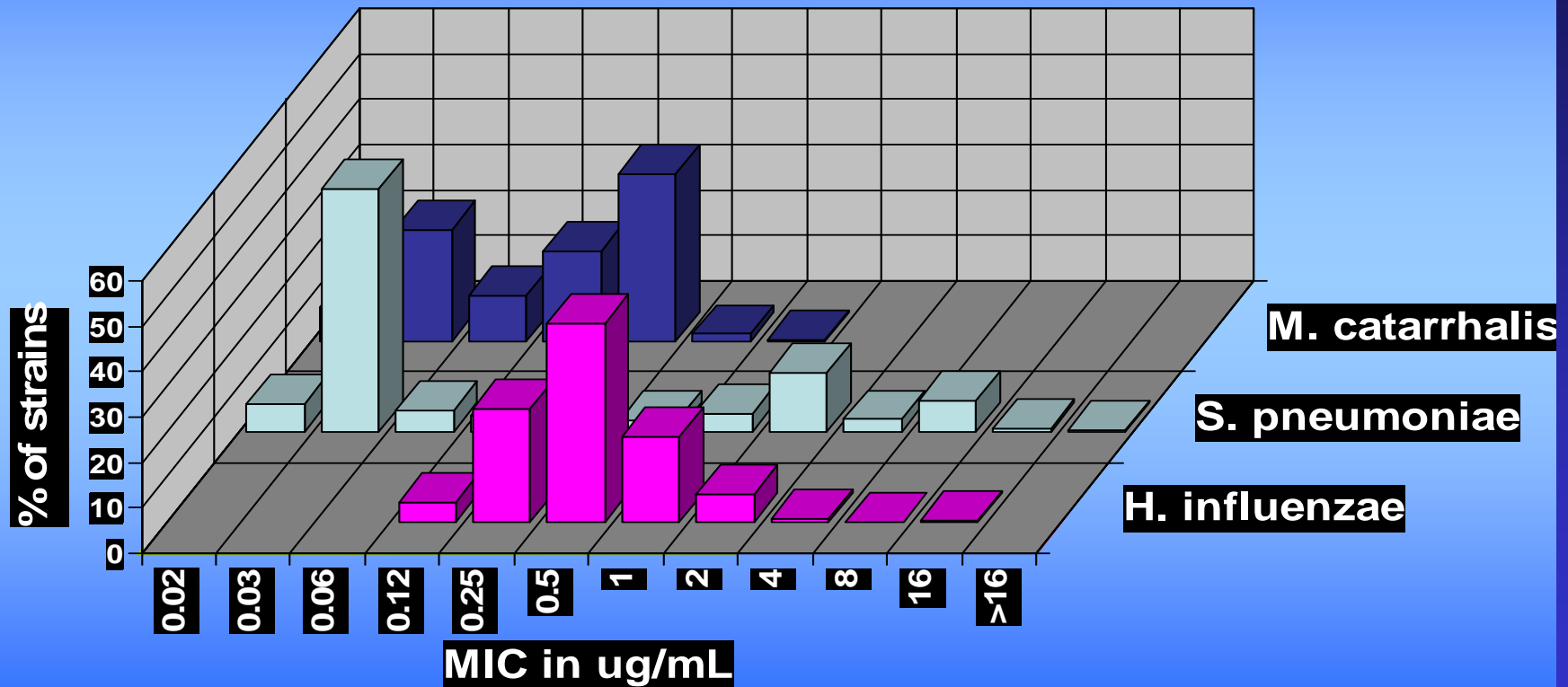
Importance des distributions de CMI

Macrolides et *Haemophilus influenzae*



Importance des distributions de CMI

Amoxicillin-clavulanate



Alexander Project USA 2000: *S. pneumoniae* (n=1362), *H. influenzae* (n=634), AugSR *M. catarrhalis* (n=972)

Et que se passe-t-il au Maroc ?

Sensibilité du *S. pneumoniae* aux antibiotiques utilisant

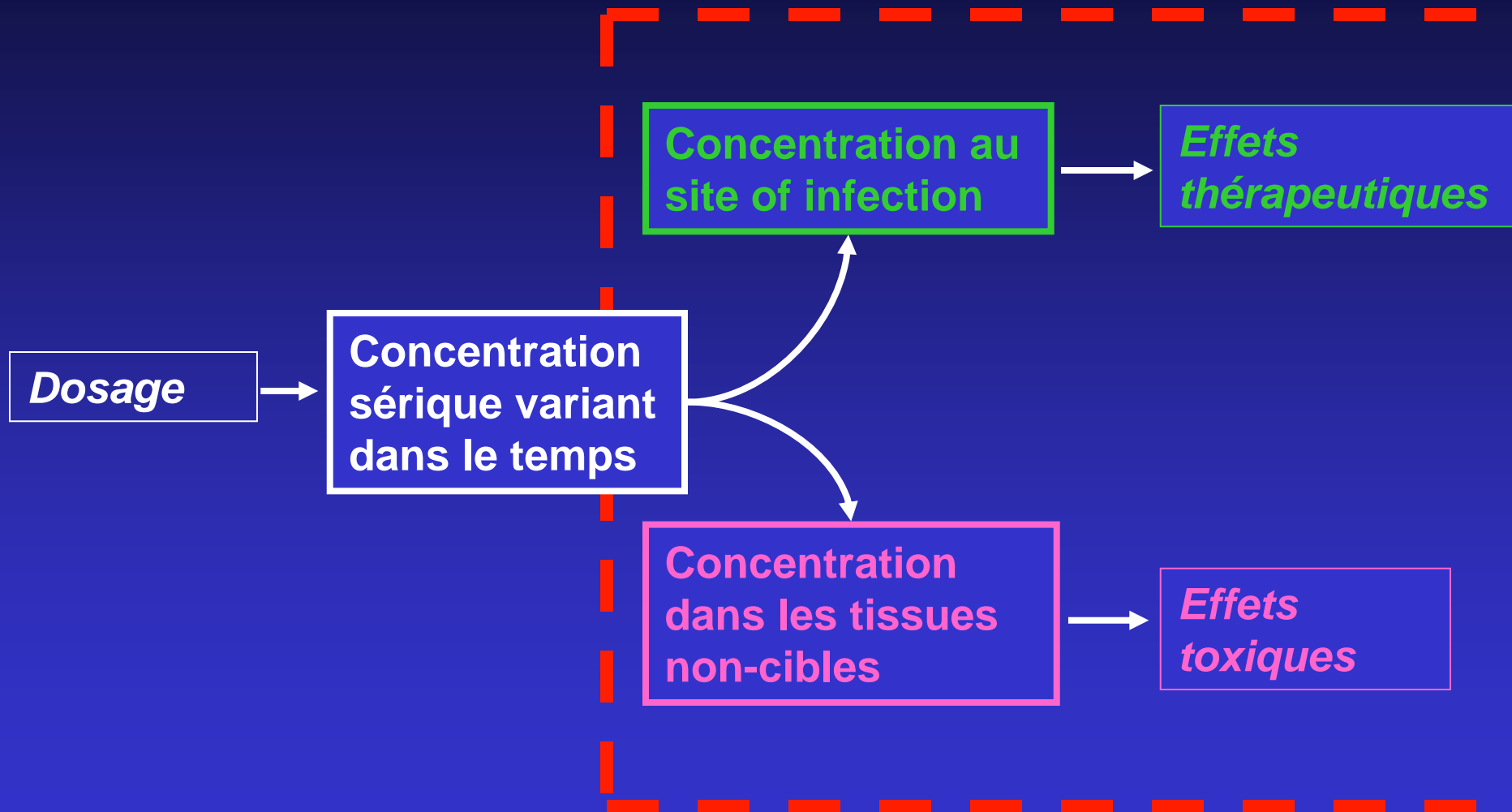
les Seuils CLSI et PK/PD

Antibiotique	CMI ₉₀	Maroc (n=89)		
		CLSI		PK/PD
		S (%)	R (%)	S (%)
Pénicilline*	0.5	82	5.6	-
Amoxicilline	-	-	-	-
Amoxicilline/acide clavulanique	0.25	97.8	0	97.8
Céfixime	2	-	-	84.3
Céfuroxime	0.25	94.4	2	94.4
Céfaclor	2	85.4	9	79.8
Ceftriaxone	0.25	100	0	100
Érythromycine ^a	-	87.6	11.2	-
Azithromycine	16	66.2	16.9	11.2
Clarithromycine	-	-	-	-
Ofloxacine	4	44.9	2.3	44.9

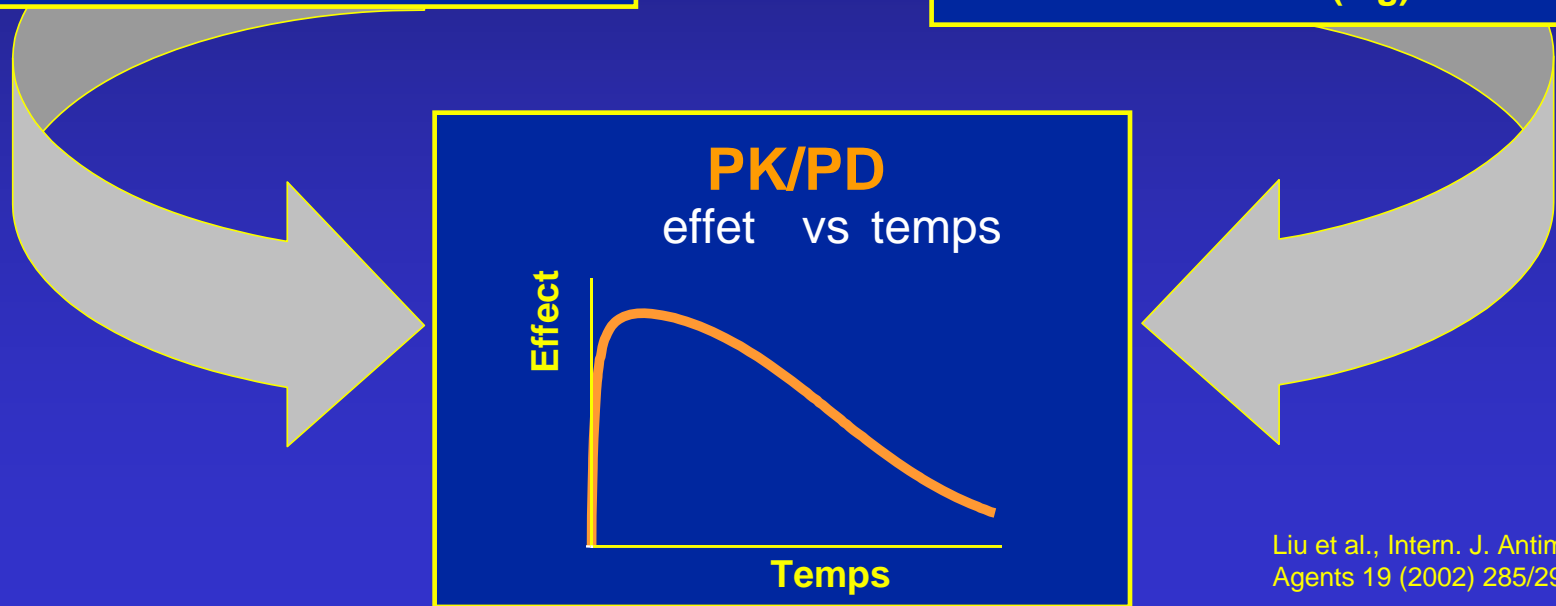
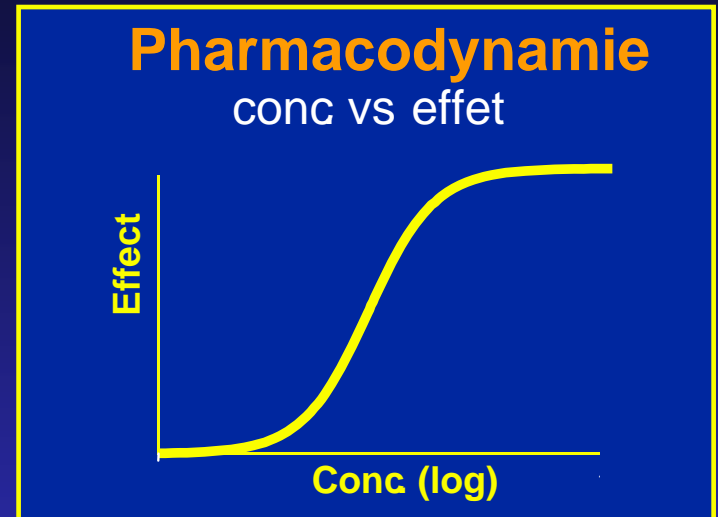
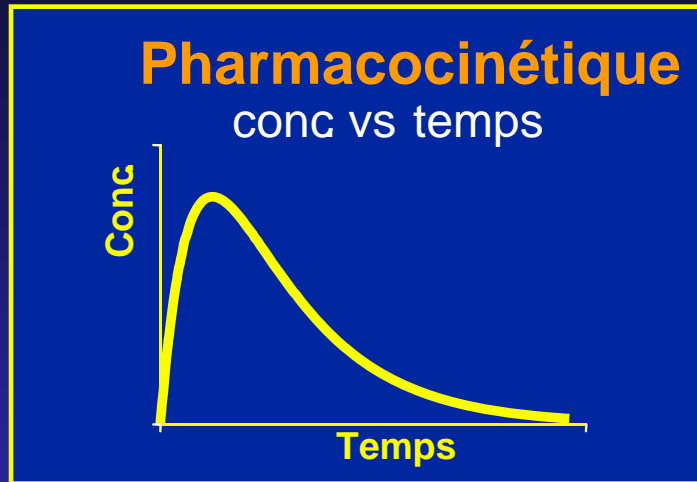
En quelques mots ...

- Paramètres microbiologiques: CMI !
- Paramètres pharmacodynamiques
- PK/PD appliqué aux β -lactames
- Les problèmes des fluoroquinolones
- Que faisons-nous en Belgique ?
- Les messages-clés

Pharmacocinétique **Pharmacodynamie**

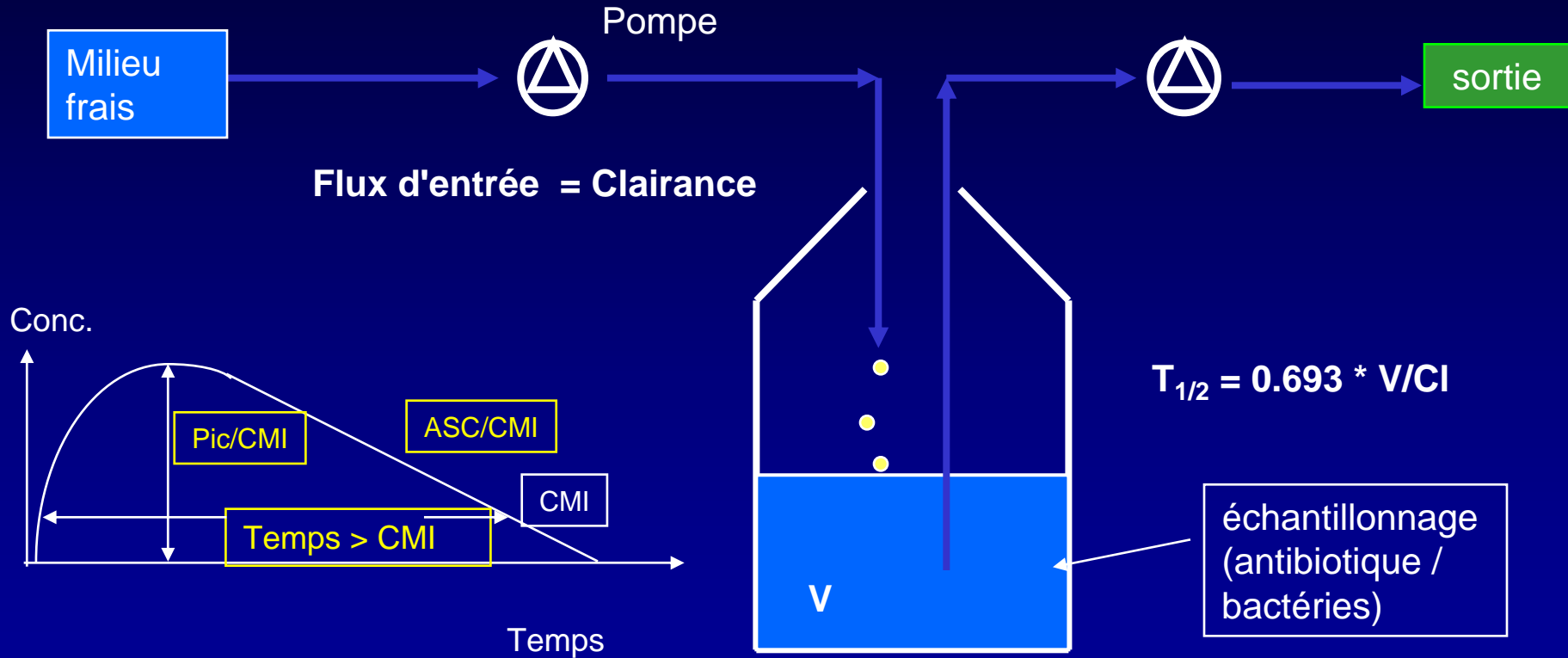


Pharmacocinétique - Pharmacodynamie



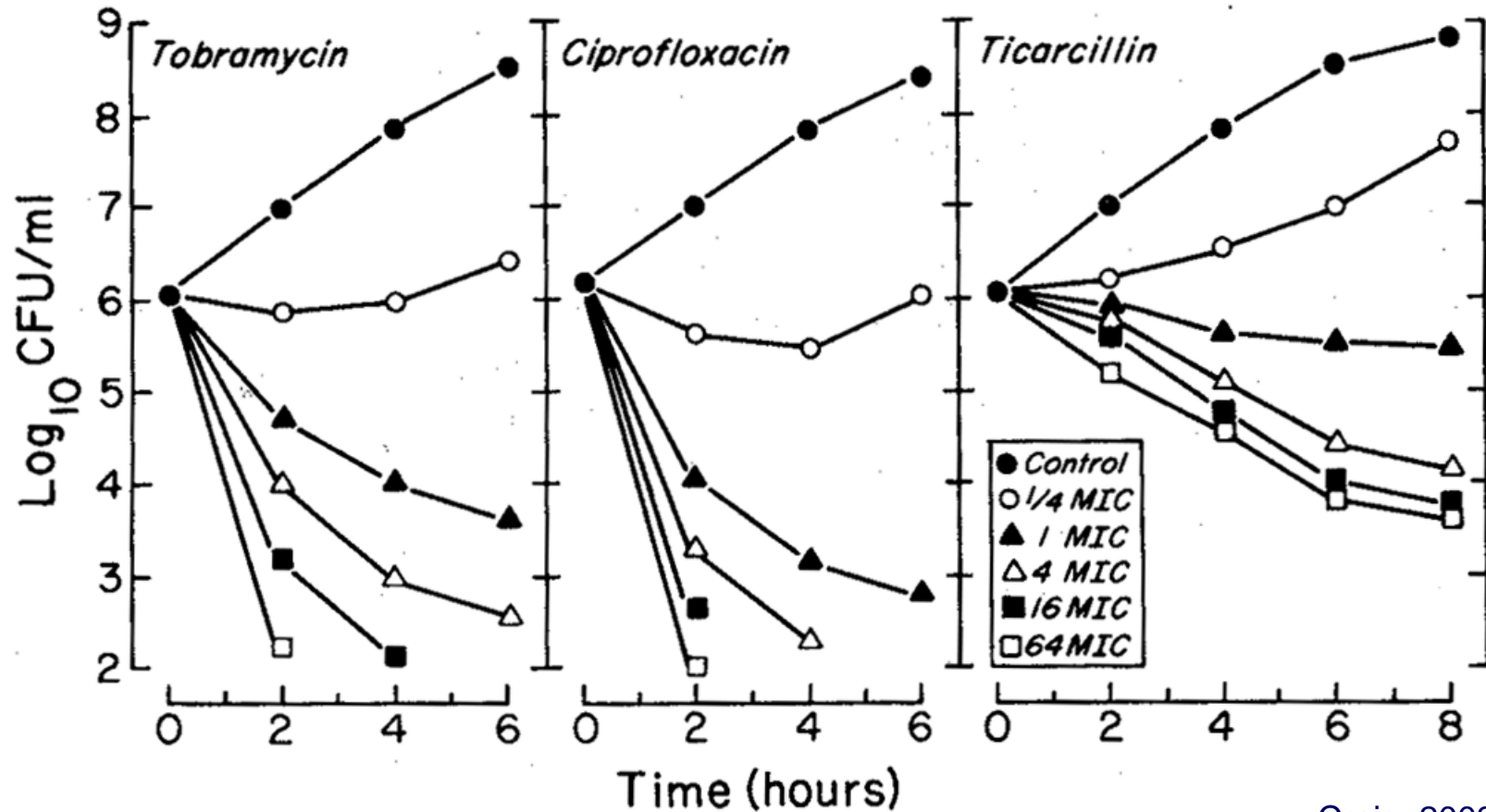
Liu et al., Intern. J. Antimicrob. Agents 19 (2002) 285/290

Modèles par dilution: un moyen simple mais utile



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

Pharmacodynamie : influence du temps et de la concentration

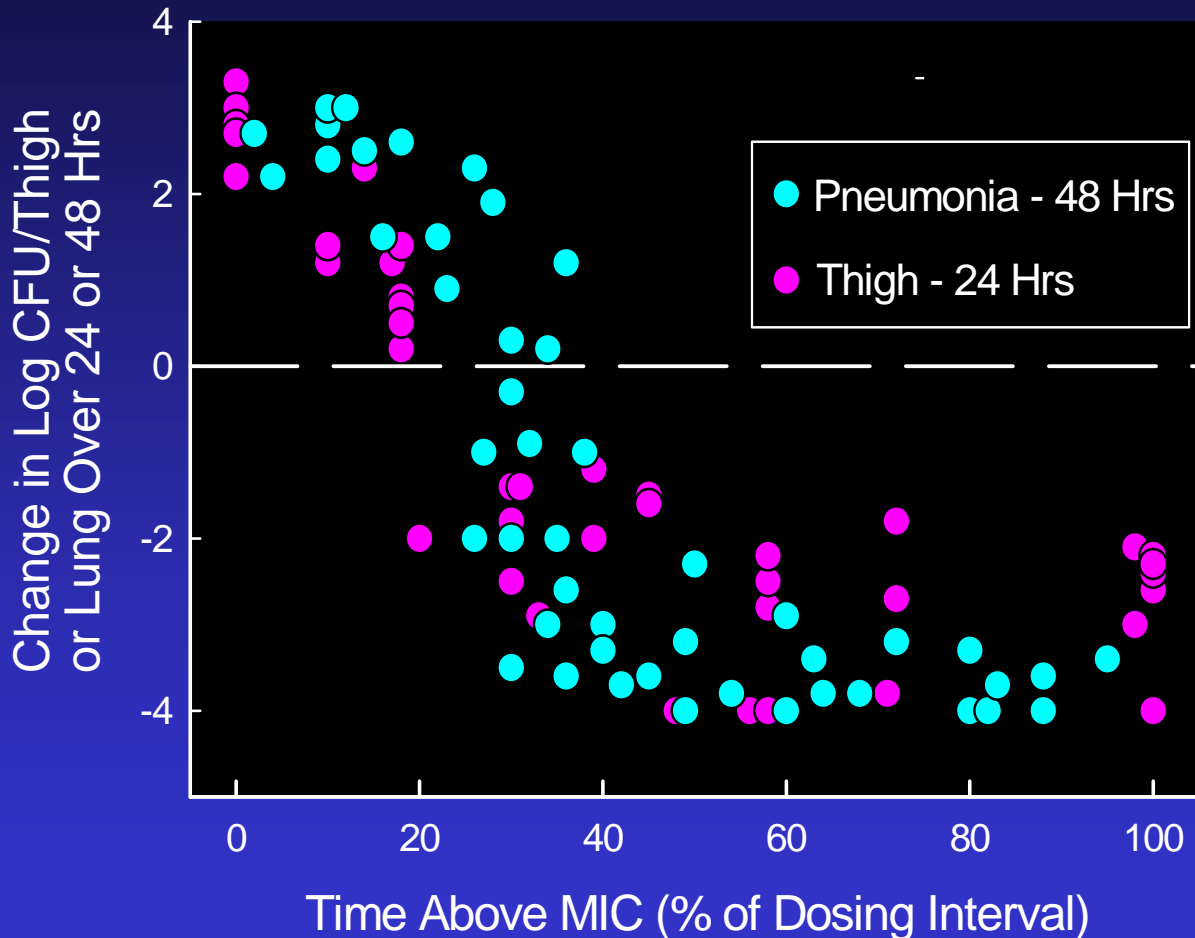


Craig, 2002

En quelques mots ...

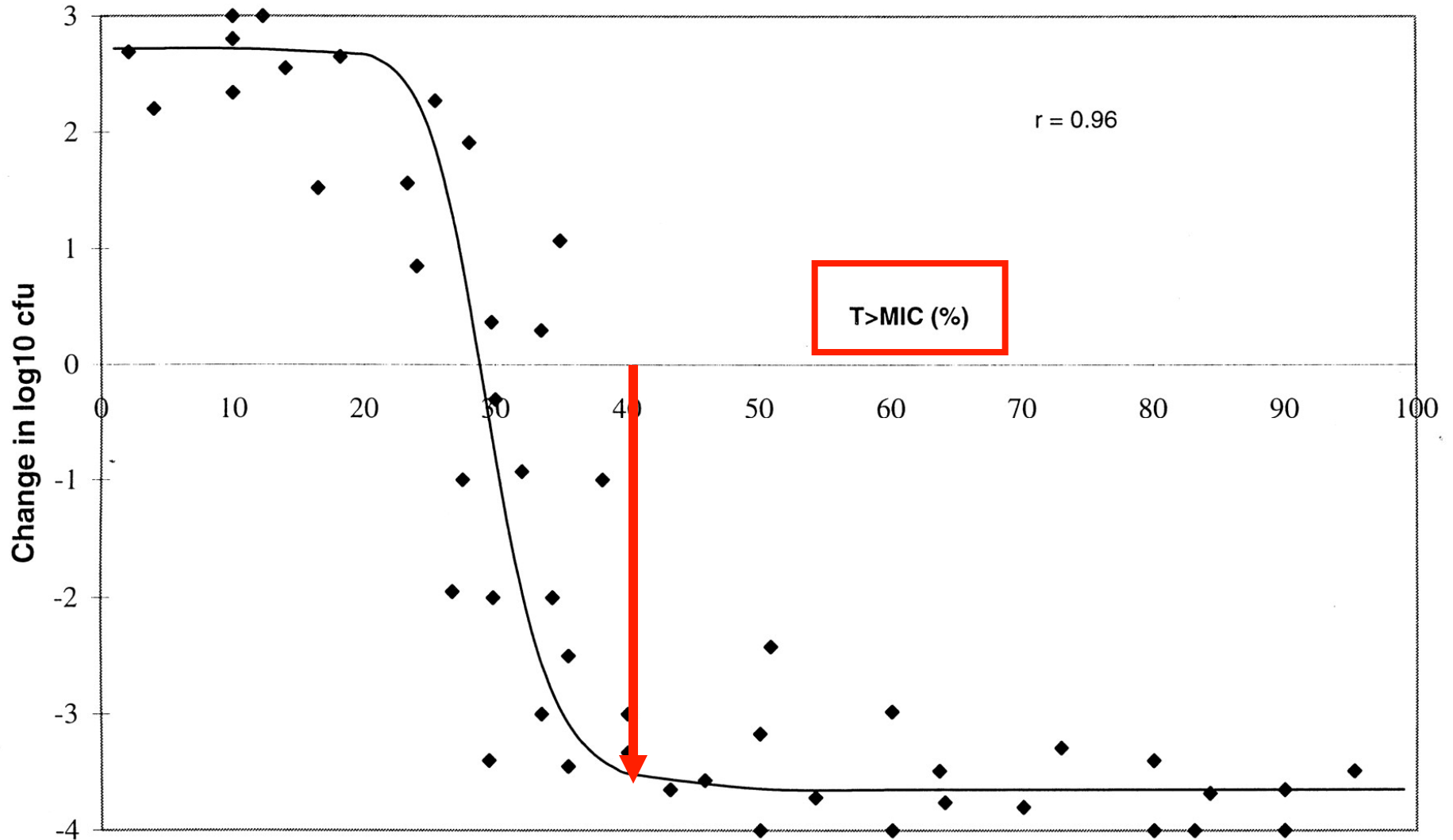
- Paramètres microbiologiques: CMI !
- Paramètres pharmacodynamiques
- PK/PD appliqué aux β -lactames
- Les problèmes des fluoroquinolones
- Que faisons-nous en Belgique ?
- Les messages-clés

Relation entre T>CMI et efficacité pour l'amoxicilline vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae* dans un modèle de pneumonie ou d'infection de la cuisse



Emprunté à W.A. Craig: 7th ISAP Educational Workshop, San Diego, CA, 2002

Modélisation de la réponse à l'amoxicilline



Davantage de données expérimentales avec les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes

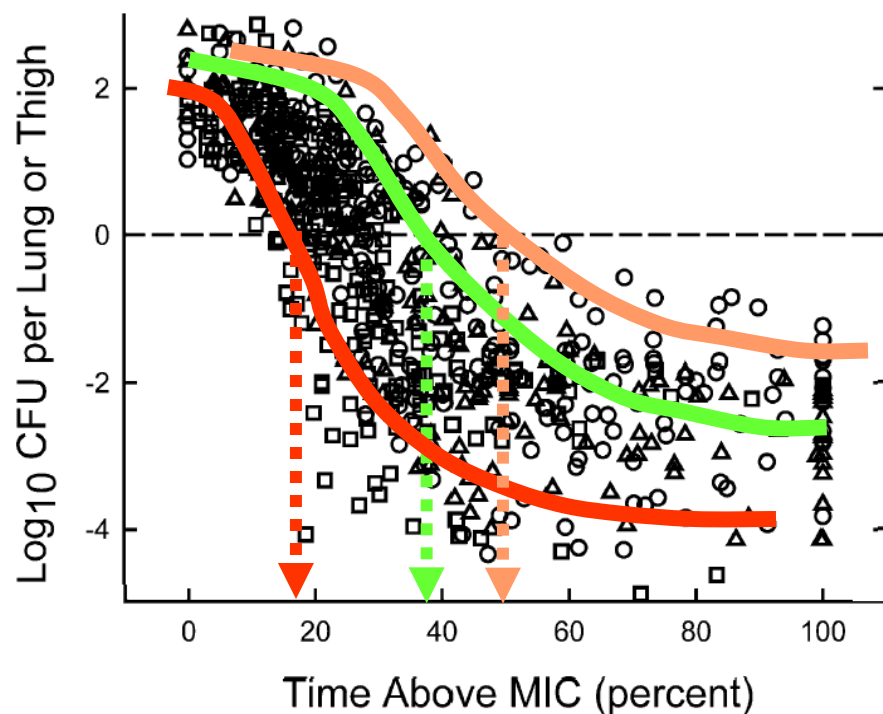


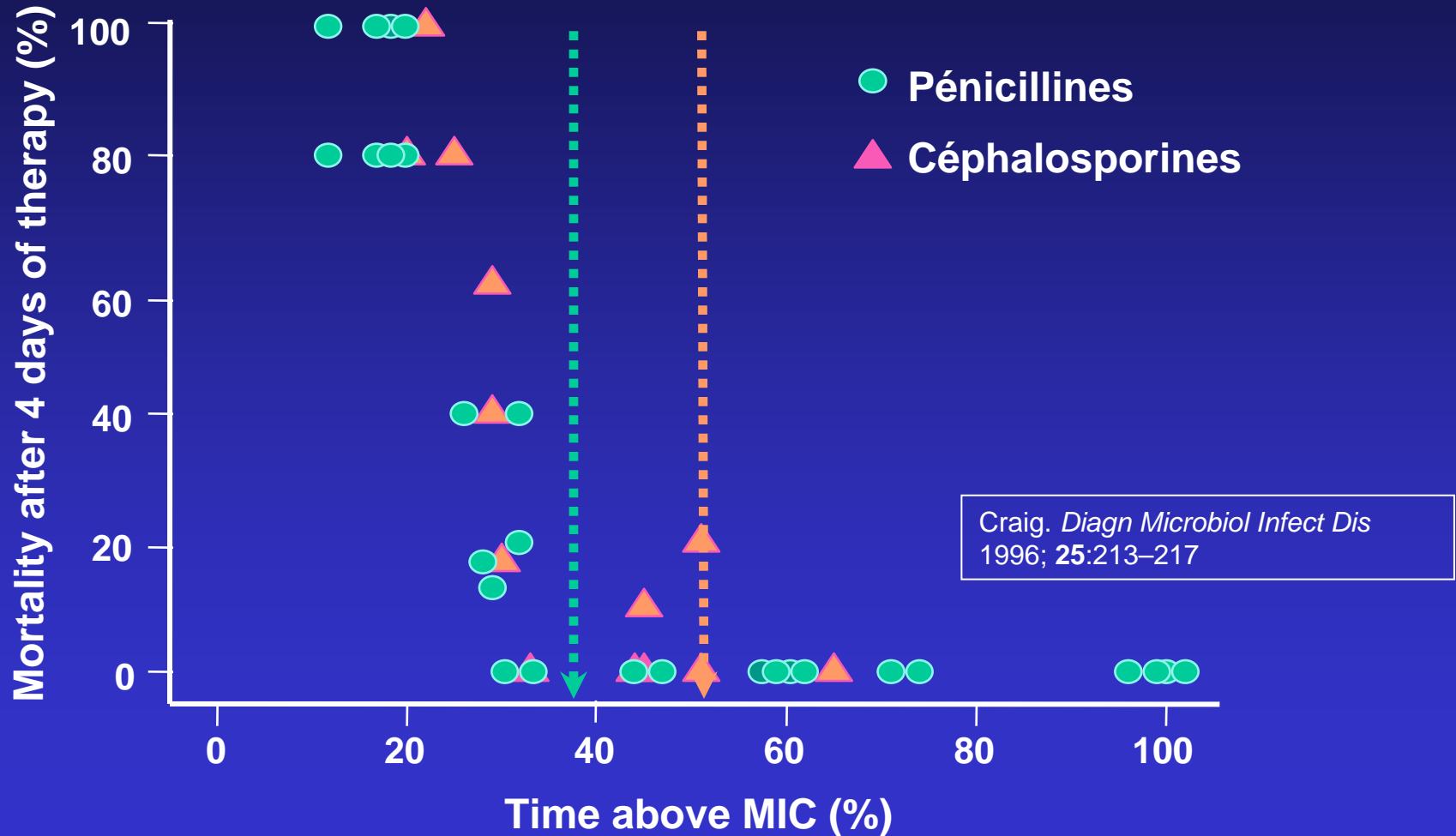
Fig. 7. Relationship between the change in \log_{10} CFU per thigh or lung for various pathogens following 24 h of therapy with different doses of penicillins (Δ), cephalosporins (\circ), and carbapenems (\square).

différents pathogènes

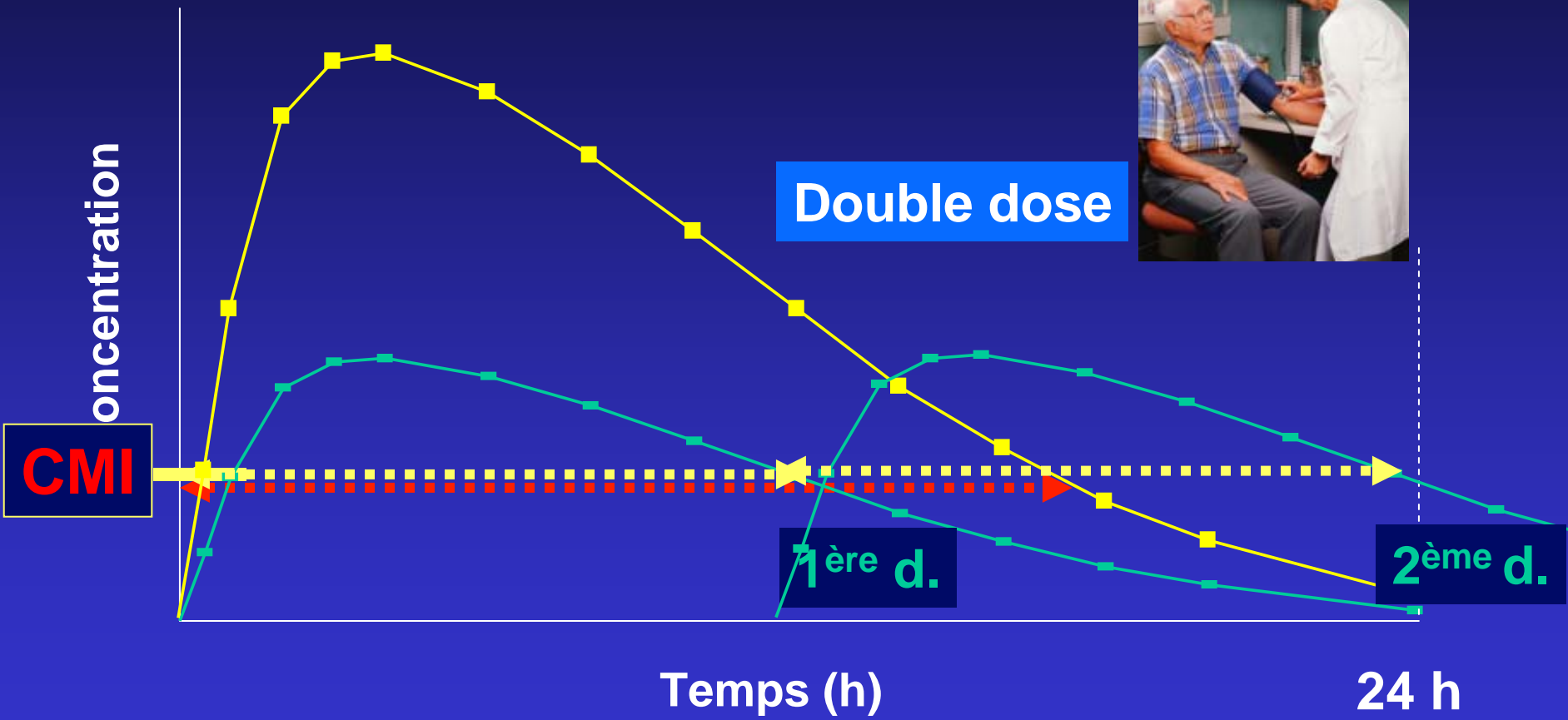
- même type de réponse globale
- différ. $T > CMI$ pour un effet statique (carb. > pén. > céph.)
- différ. E_{max} (carb. > pén. > céph.)

Andes & Craig Int. J. Antimicrob. Agents 2002, 19: 261-268

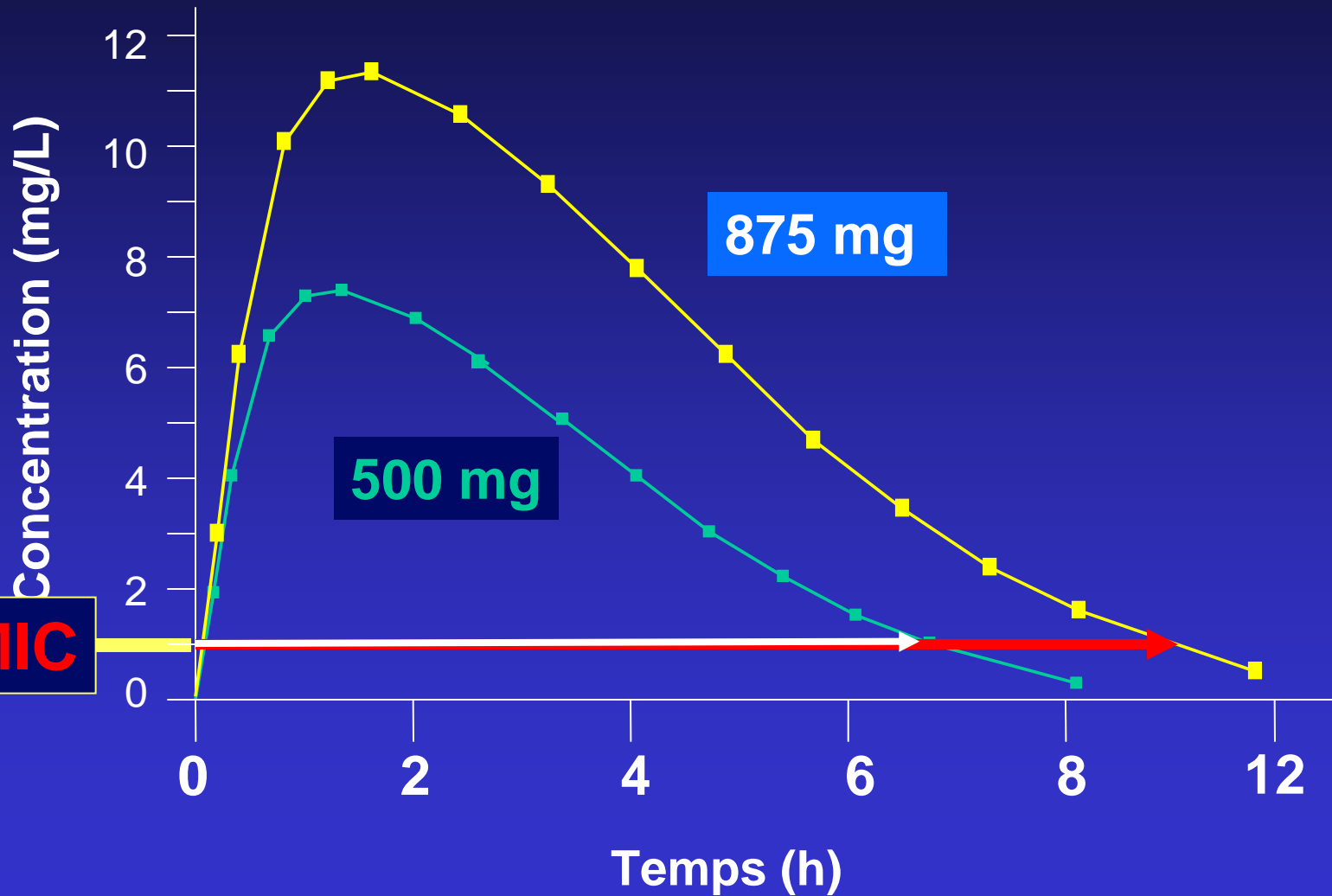
Relation entre "temps > CMI" et efficacité dans des modèles animaux d'infection pas *S. pneumoniae*



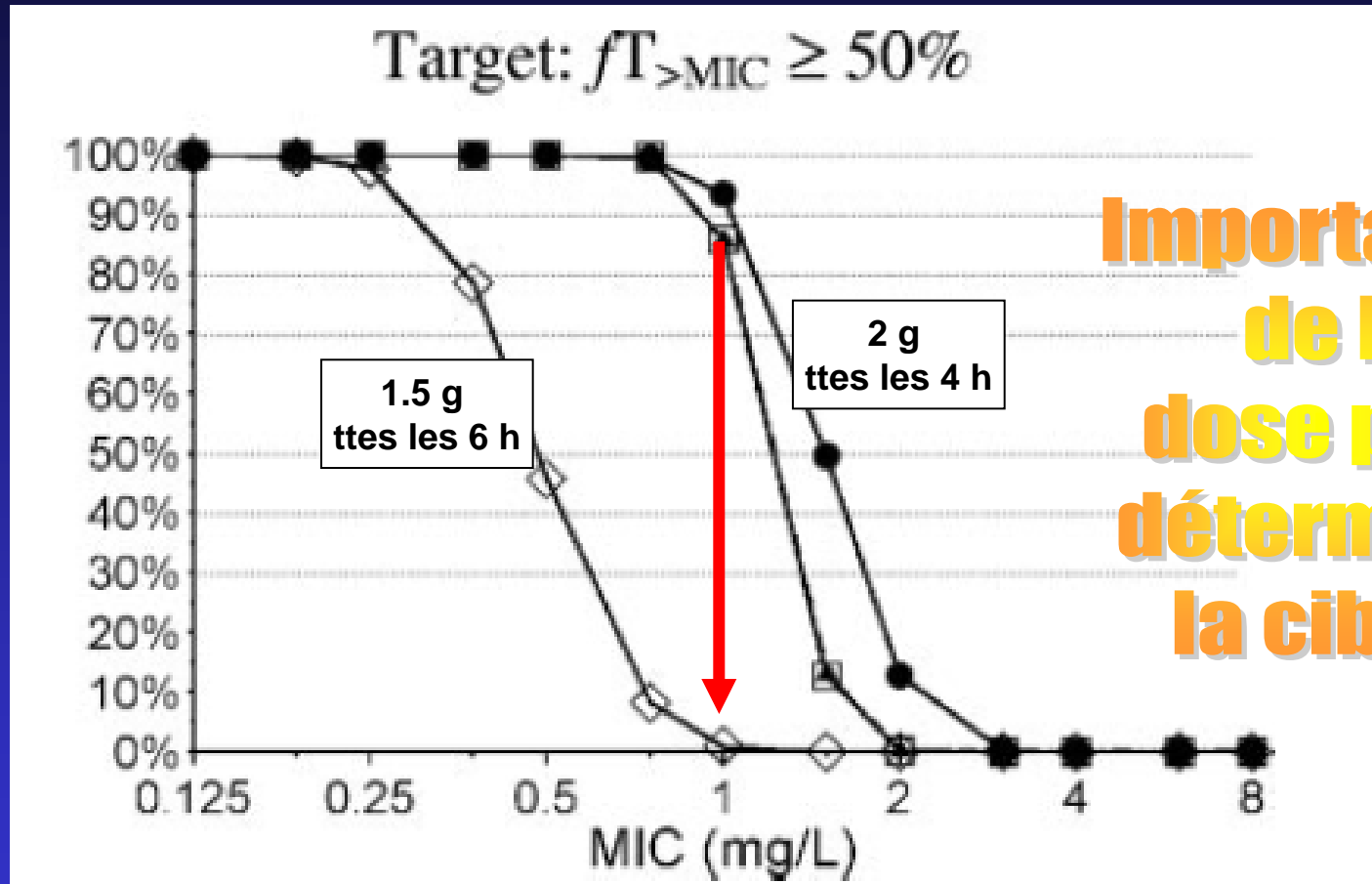
Pénicillines orales: faut-il augmenter la dose ou la fréquence d'administration ?



AUGMENTIN 875/125 q12h vs 500/125 q12h...



Dose et fréquence d'administration de la flucloxacilline (IV) et "target attainment rate"



**Importance
de la
dose pour
déterminer
la cible !**

Landersdorfer et al. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Sep;51(9):3290-7.

D'où le lien avec la CMI ...

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI₅₀ et CMI₉₀) du **FLOXAPEN** sur les micro-organismes habituellement sensibles sont :

Micro-organisme (n)	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)
Staphylococcus aureus (β-lactamase -) (957)	≤ 1	≤ 1
Staphylococcus aureus (β-lactamase +) (2871)	≤ 1	≤ 1
Streptococcus pneumoniae (168)	< 0.03	0.03
Groupe A Streptococcus (112)	< 0.03	0.13

Résumé des Caractéristiques du Produit (FLOXAPEN) en Belgique

En quelques mots ...

- Paramètres microbiologiques: CMI !
- Paramètres pharmacodynamiques
- PK/PD appliqué aux β -lactames
- Les problèmes des fluoroquinolones
- Que faisons-nous en Belgique ?
- Les messages-clés

Fluroquinolones

- Très bactéricides ...
- ASC_{24h} / CMI et Pic/MIC-dépendant
($ASC/MIC = 30 - 100$; $pic/MIC : 8-10$)

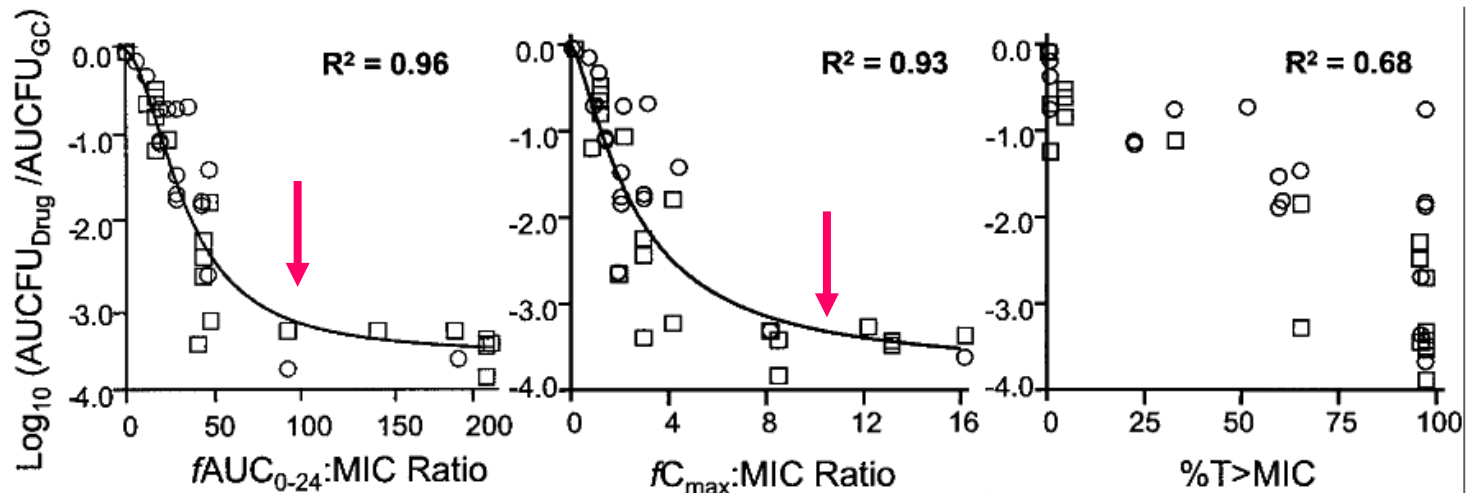


FIG. 3. Relationships between gatifloxacin $f\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ ratio (left), $fC_{\text{max}}/\text{MIC}$ ratio (middle), and $T>\text{MIC}$ (right) for two strains of serovar Typhi with differing MICs and changes in bacterial density. The square symbols represent a strain with a gatifloxacin MIC of 0.5 µg/ml, while the circles represent a strain with a gatifloxacin MIC of 4 µg/ml. GC, growth control.

Booker et al. Antimicrob. Agents Chemother. (2005) 49:1775–81

Fluroquinolones

- MAIS ...
 - Pour la ciprofloxacin, l'ASC est trop faible vu sa clairance rapide...
 - vous n'atteignez jamais un rapport ASC/CMI suffisant
 - Pour la lévofloxacin (CMI semblables à celles de la ciprofloxacin), la dose de 500 mg/jr procure un rapport ASC_{24h} / CMI SUFFISANT pour seulement 30-40% de la population des *S. pneumoniae*
 - si la CMI est > 1 mg/L, il faut utiliser 2 x 500 mg *

* EUCAST (<http://www.eucast.org>)

Fluroquinolones: concentrations critiques

Drug	Typical daily dosage ^a	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit of sensitivity (µg/ml) for	
		C _{max} in mg/L total/free (dose)	AUC _{24 h} (mg × h/L) total/free	Efficacy ¹	
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11	0.1–0.4	0.5-1
Ciprofloxacin	1000 mg	2.5/1.75 (500 mg PO)	24/18	0.2–0.8	0.5-1
Ofloxacin	400 mg	4/3 (400 mg PO)	40/30	0.3–0.9	0.5-1
Levofloxacin	500 mg	4/2.8 (500 mg PO)	40/28	0.3–0.9	1-2
Moxifloxacin	400 mg	3.1/1.8 (400 mg PO)	35/21	0.2–0.7	0.5-1

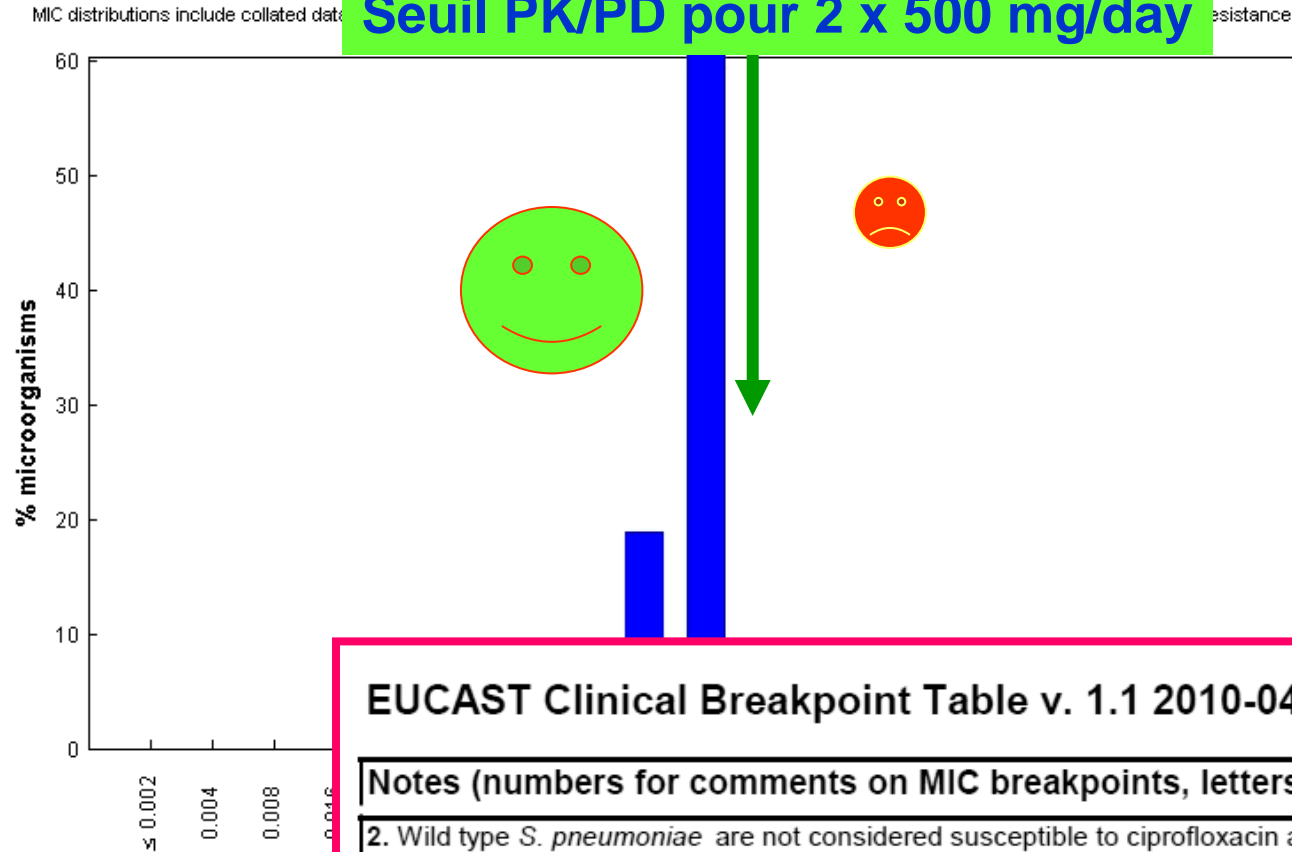
Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. Clin Microbiol Infect. 2005 Apr;11(4):256-80. PMID: 15760423

**EUCAST
breakpoints**

Fluroquinolones: lévofloxacin

Levofloxacin / *Streptococcus pneumoniae*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2010-11-01

Seuil PK/PD pour 2 x 500 mg/day



Distribution des CMI de la lévofloxacin (*S. pneumoniae*)

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.1 2010-04-27

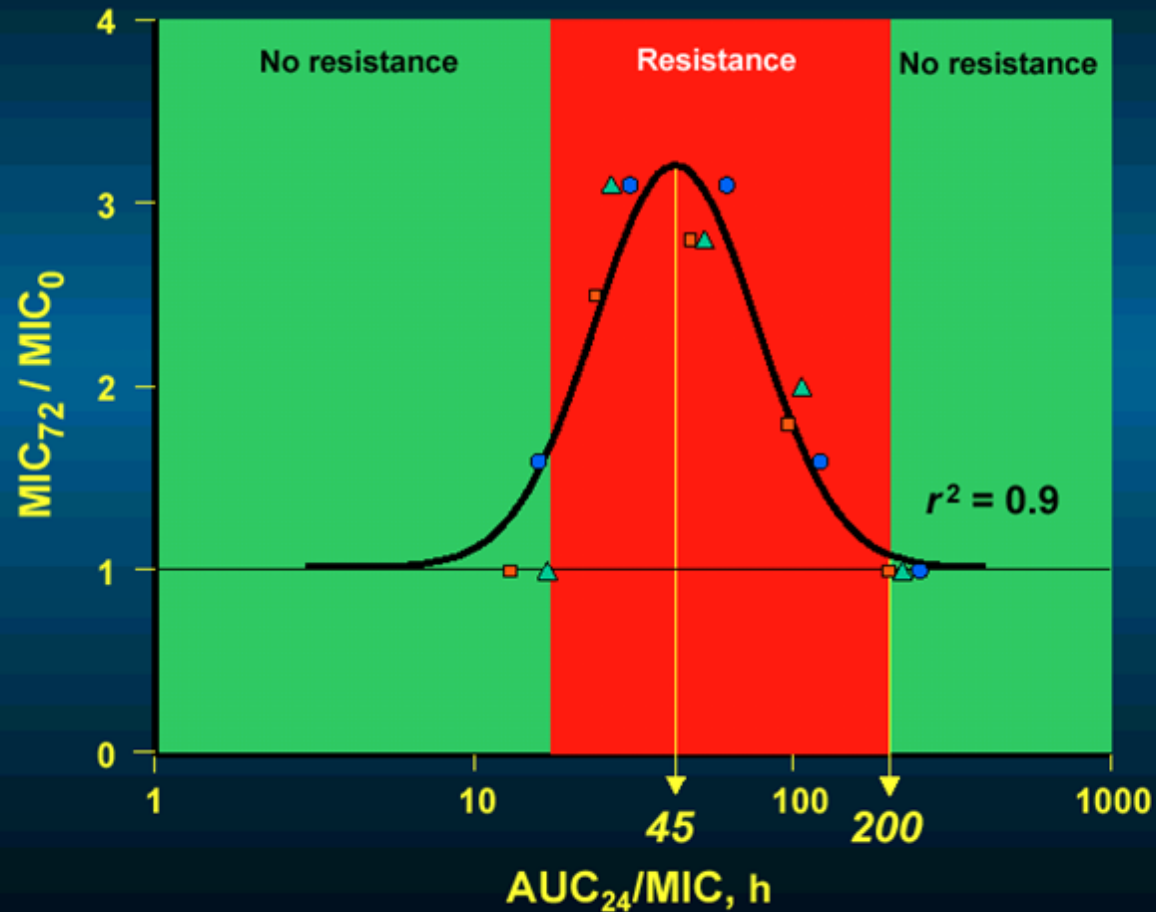
Notes (numbers for comments on MIC breakpoints, letters for comments on disk diffusion)

2. Wild type *S. pneumoniae* are not considered susceptible to ciprofloxacin and are therefore categorized as intermediate.

3. The breakpoints for levofloxacin relate to high dose therapy.

Que se passe-t-il si vous sous-dosez les fluoroquinolones ?

Resistance of *S. aureus* 201 to three quinolones related to AUC_{24}/MIC



Firsov ICAAC-2002

En quelques mots ...

- Paramètres microbiologiques: CMI !
- Paramètres pharmacodynamiques
- PK/PD appliqué aux β -lactames
- Les problèmes des fluoroquinolones
- Que faisons-nous en Belgique ?
- Les messages-clés

Pneumonie communautaire: classification

1. patient ambulant, < 60 a., sans comorbidité
2. patient ambulant, \geq 60 a. et/ou comorbidité
3. patient requérant une hospitalisation
4. patient requérant un transfert aux S.I.

1. Patient ambulant, < 60 a. sans comorbidity

BACTERIAL

- *S. pneumoniae*
- *H. influenzae*
(rare)



- Amoxicilline 0.5-1g q8h PO
- Cefuroxime-axétil 0.5g q12h PO
(q8h if MIC > 2-4)
- FQ (moxifloxacin) uniquement si
allergie/intolérance aux β -
lactames

1. Patient ambulant, < 60 a. sans comorbidity

BACTERIAL

- *S. pneumoniae*
- *H. influenzae*
(rare)



- Amoxicilline 0.5-1g q8h PO
- Cefuroxime-axétil 0.5g q12h PO
(q8h if MIC > 2-4)
- FQ (moxifloxacin) uniquement si
allergie/intolérance aux β -
lactames

atypique

- *M. pneumoniae*
- *C. pneumoniae*
- *Legionella*



- macrolide/azalide PO
- Doxycycline PO

2. Patient ambulant, ≥ 60 a., et/ou comorbidité

- Premier choix:

amoxicilline/ac. clavulanique 875/125 mg q 12h PO
(q8h if MIC > 2-4)

+/- macrolide or azalide PO

OU

cefuroxime - axétil 500 mg q12h PO
(q8h if MIC > 2-4)

+/- neo-macrolide or azalide PO

Alternative:

- FQ (si allergie/intolérance aux β -lactames)

3. Patient requérant une hospitalisation

- Premier choix:

- amoxicilline/ac. Clavul. **1g q6h IV**
ou
- céfuroxime **0.75 - 1.5 g q8h IV**

+/- macrolide or azalide PO ou IV

- Alternative:

- FQ (if allergy or intolerance to β -lactams)

→ passage oral: si afébrile pour 24 - 48 h,
diminution des paramètres inflammatoires, et
Sat O₂ Sat > 95 %

En quelques mots ...

- Paramètres microbiologiques: CMI !
- Paramètres pharmacodynamiques
- PK/PD appliqué aux β -lactames
- Les problèmes des fluoroquinolones
- Que faisons-nous en Belgique ?
- Les messages-clés

Messages PK/PD pour prescripteurs ...

- Le dosage correct est une des clés du succès thérapeutique ... et une certaine assurance contre l'émergence de résistance...
- Le dosage doit être en rapport avec la sensibilité...
- Pour les β -lactames, le TEMPS $>$ CMI est essentiel pour atteindre une efficacité maximale (multiplier les doses... ou dose plus élevée)
- Pour les macrolides, la résistance est un obstacle ... et l'éradication n'est pas aisée (risque d'échec *)...
- Pour les fluoroquinolones, la limite de CMI est **0.5 mg/L** ... ou vous devez utiliser une dose élevée (lévofloxacine)

Déclaration de l'OMS (2000)

La stratégie la plus efficace contre la résistance est:

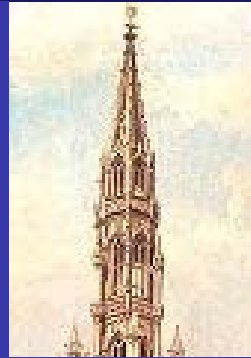
- "de détruire de façon non-équivoque les microbes pathogènes"
- "de cette façon, vaincre la résistance en l'empêchant d'apparaître"

OMS: Combattre la résistance aux antimicrobiens, 2000

J'espère que le futur vous sera favorable

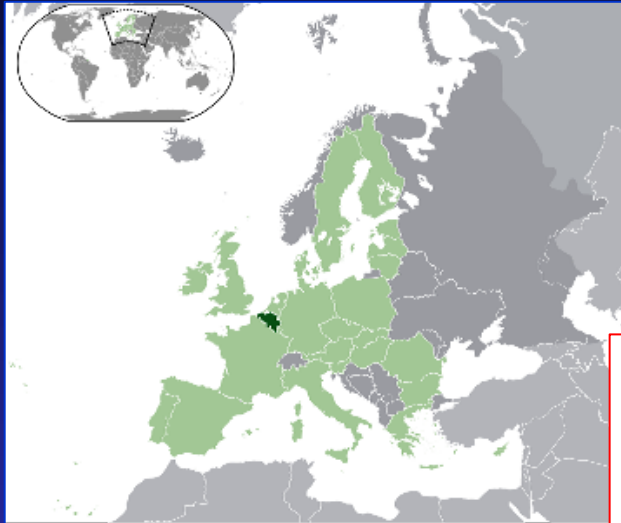


<http://www.isap.org>

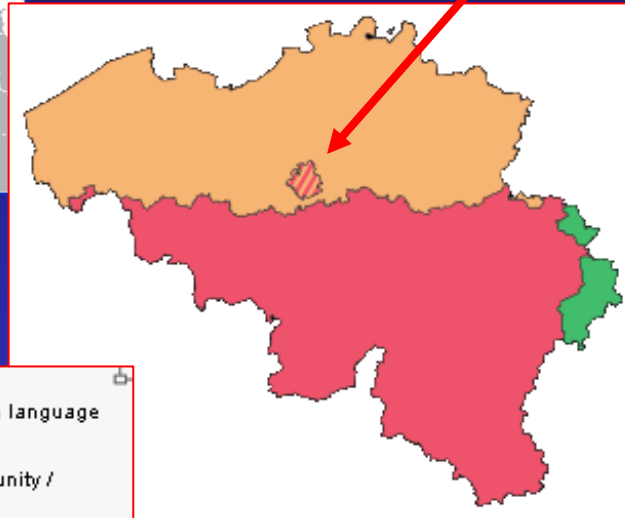


<http://www.facm.ucl.ac.be>

Quelques vues de Belgique



Bruxelles



Communities:

	Flemish Community / Dutch language area
	Flemish & French Community / bilingual language area
	French Community / French language area
	German-speaking Community / German language area



La secteur des Sciences de la Santé de l'Université catholique de Louvain et la Clinique



L'équipe