

# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie (PK/PD) des antibiotiques

**Paul M. Tulkens**, Dr méd., agr. ens. sup.\*



Pharmacologie cellulaire et moléculaire  
& Centre de Pharmacie clinique  
Louvain Drug Research Institute  
*Université catholique de Louvain*  
Bruxelles, Belgique



\* Chargé de cours (émérite) à l'Université de Mons-Hainaut  
et Professeur (émérite) à l'Université catholique de Louvain

**Société Tunisienne de Pathologies infectieuses**  
**et**  
**Laboratoire de recherche "Microorganismes et pathologies humaines" (LR 03SP03)**  
**Sfax (Tunisie) - 2-3 novembre 2017**

# Transparence et disponibilité du matériel présenté

- Crédits de recherche
  - Theravance, Astellas, Cempra, Targanta, Cerexa/Forest, AstraZeneca, Bayer, GSK, Trius, Rib-X, Debiopharm, Eumedica
  - Fonds de la Recherche Scientifique (*F.R.S.-FNRS*), Service public fédéral « Santé publique », Régions wallonne et de Bruxelles-capitale, Union Européenne (FP7 et JPIAMR)
- Honoraires de présentations
  - Bayer, GSK, Sanofi, Johnson & Johnson, OM-Pharma, Vifor
  - *Opleidingsprogramma Antibioticabeleid Vlaanderen*
- Commissions (à pouvoir de décision et/ou de d'avis)
  - US National Institutes of Health (*grant reviewing*)
  - Assemblée générale et comité de pilotage de l' EUCAST
  - Expert extérieur pour l' *European Medicines Agency* (EMA)
  - Ancien membre de la Commission belge de remboursement des médicaments (CRM/CTG)
  - Membre du *Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee* (BAPCOC)
  - Gouvernance du projet européen "DRIVE AB" (renouveau du cadre économique des antibiotiques)

# Le programme... de la matinée

- **Introduction générale**
  - qui vous parle
  - la "crise" des antibiotiques
- **Principes de base du PK/PD**
  - microbiologie
  - pharmacocinétique
  - pharmacodynamie
  - résistance
- **Les applications (1<sup>ères</sup> approches)**
  - $\beta$ -lactames
  - aminoglycosides
  - fluoroquinolones
  - glycopeptides

# Des publications ?

<http://www.facm.ucl.ac.be/advanced-courses.htm>

**Voir "publications.zip"**

**Qui vous parle ?**

# Belgique



# The Catholic University of Louvain in brief (1 of 5)

- originally founded in 1425 in the city of **Louvain** (in French; known as **Leuven** in Flemish)



# The Catholic University of Louvain in brief (2 of 5)

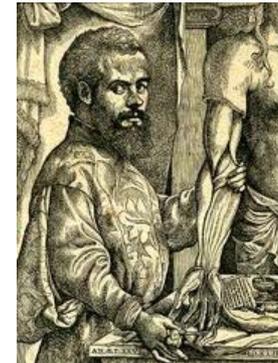
- It was one of the major University of the so-called "Low Countries" in the 1500 – 1800 period, with famous scholars and discoverers (Vesalius for anatomy, Erasmus for philosophy, ...). Teaching was in Latin, Greek, and Hebrew (College of the 3 languages...)



The University in the 1500's



Erasmus



Vesalius

# The Catholic University of Louvain in brief (3 of 5)

- The University was closed by the French when invading the "Low Countries" in 1791 but re-opened in 1831, always in Louvain
- Teaching was in French until the early 1900's, when a Flemish-speaking section was opened and courses were given in both languages, attracting many students and celebrities...



Albert Einstein in conversation with Prof. G. Lemaître, professor at the *Université catholique de Louvain*, who, in 1927, published a paper \* in which he showed that the Universe had to be unstable and expanding from a primeval atom...

\*Un Univers homogène de masse constante et de rayon croissant rendant compte de la vitesse radiale des nébuleuses extra-galactiques". *Annales de la Société Scientifique de Bruxelles* 47: 49. Bibcode 1927ASSB...47...49L.

[In French](#) – [In English](#)

- The University was later divided into a French-speaking **Université catholique de Louvain** and a Flemish-speaking **Katholieke Universiteit Leuven**...

# The Catholic University of Louvain in brief (4 of 5)

- Because Louvain is a Flemish-speaking city, the French-speaking **Université catholique de Louvain** moved in 1968-1976 from Louvain to
  - Brussels for the Faculty of Medicine and associated schools (Pharmacy, Dentistry, and so on ...)
  - Louvain-la-Neuve for all other Facultieswhile keeping the name of "Louvain" in both French and English (thus, **Catholic University of Louvain**)



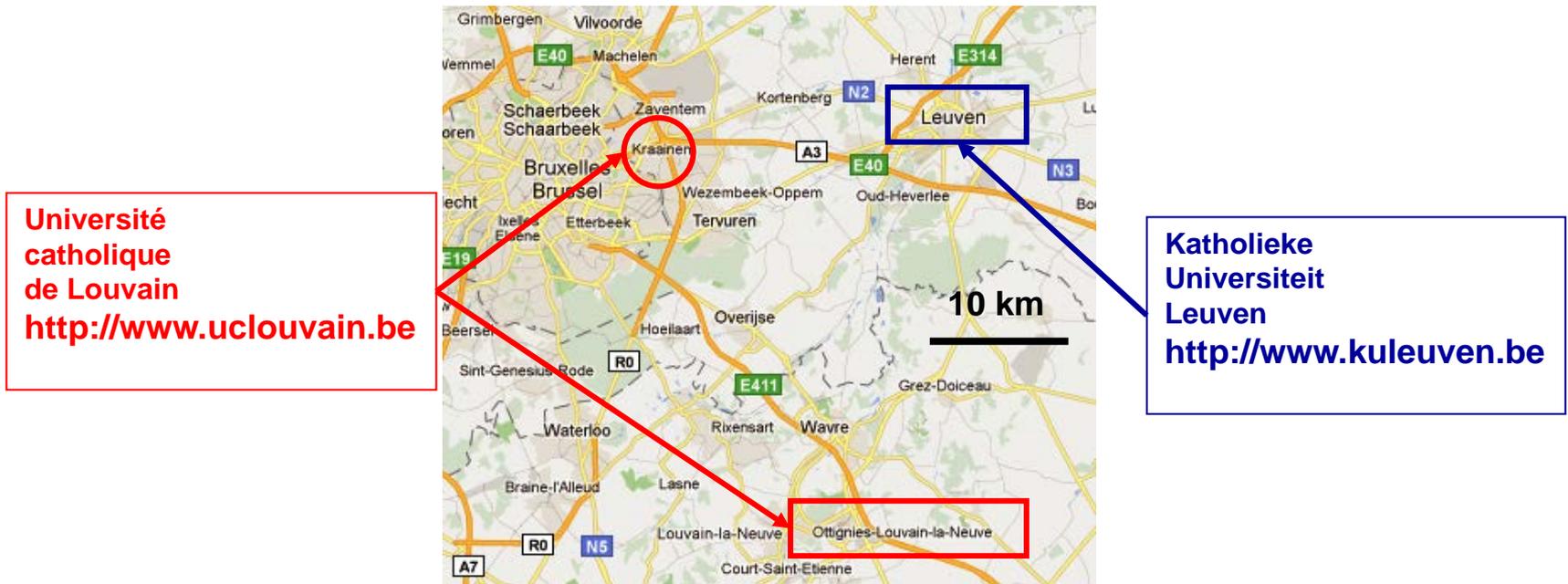
Since 2010, the University has 2 main campuses and 4 smaller ones, with a total of about 30,000 students

<http://www.uclouvain.be>

# The Catholic University of Louvain in brief (5 of 5)

- The Flemish-speaking ***Katholieke Universiteit Leuven*** has remained in Louvain (Leuven) and is named in English "**Catholic Universiteit Leuven**".

The distance between Universities is only 25 km...



- Together, the two Universities have about 60,000 students, which is  $\sim 2/5$  of all University population in Belgium ( $\sim 10^6$  inhabitants)

# Our campus in Brussels (Health Sciences)...



# Que faisons-nous à propos des antibiotiques ?

- Enseignement de la pharmacologie et de la pharmacothérapie
- Enseignement post-gradué sur la découverte et le développement des médicaments
- Lancement de la pharmacie clinique en Belgique
- Groupe de recherches d'environ 30 étudiants, doctorants, post-doctorants et chercheurs confirmés
- conception, optimisation d'usage et toxicité des aminoglycosides
- suivi "en ligne" des concentrations d'antibiotiques
- étude de nouveaux antibiotiques
  - lipoglycopeptides (oritavancine...)
  - beta-lactams (ceftaroline...)
  - oxazolidinones (tedizolid, ...)
  - fluoroquinolones (delafloxacin...)
  - ketolides (solithromycine...)
- études et campagnes sur l'usage des antibiotiques



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

- Editeur de plusieurs revues scientifiques
- Membre du *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)
- Membre du the *Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee* (BAPCOC)
- Fondateur et ancien président de l'*International Society of Antiinfective Pharmacology* (ISAP)



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

# La "crise" des antibiotiques

# Le monde avant les antibiotiques...

- un grand nombre d'infections banales (aujourd'hui) pouvaient très mal se terminer...
  - mortalité infantile élevée (immunité en développement)
  - adultes: traumatismes infectés mortels
  - tout âge: épidémies (peste, choléra, ...)
- L'hygiène a apporté une très importante amélioration... (18<sup>me</sup>-19<sup>ème</sup> siècle) au niveau de la population ... mais pas toujours au niveau individuel (enfants, personnes débilitées)
- La vaccination a permis une forte diminution de la morbi-mortalité de plusieurs maladies infectieuses causée par des toxines (tétanos, diphtérie, coqueluche...) ou certaines bactéries (méningite)
- MAIS un grand nombre d'infections où la multiplication des bactéries est l'élément essentiel et les vaccins inefficaces ou peu efficaces, restaient incurables ou difficilement contrôlables (pneumonie, infections des téguments, septicémie, ...)

# Histoire rapide des antibiotiques...

- Jusqu'aux années 1930, seuls quelques rares traitements antibactériens efficaces existaient... mais souvent toxiques...
  - le Salvarsan (Ehrlich)...  
mais limité à la syphilis...



# Histoire rapide des antibiotiques...

- Jusqu'aux années 1930, seuls quelques rares traitements antibactériens efficaces existaient... mais souvent toxiques...

- le Salvarsan (Ehrlich)...  
mais limité à la syphilis...
- quelques antiseptiques (Helkiase...)  
souvent très toxiques
- ...



# Histoire rapide des antibiotiques...

- Jusqu'aux années 1930, seuls quelques rares traitements antibactériens efficaces existaient... mais souvent toxiques...

- le Salvarsan (Ehrlich)...  
mais limité à la syphilis...
- quelques antiseptiques (Helkiase...)  
souvent très toxiques
- ...

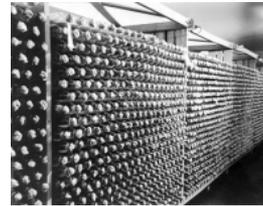


- Les sulfamides (découverte de G. Domagk) ont représenté le vrai début de l'antibiothérapie au départ de produits de synthèse ... mais de façon limitée...



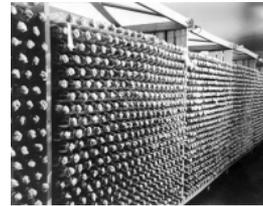
# Histoire rapide des antibiotiques...

- Mais les vrais progrès ont été la conséquence
  - de la découverte fortuite de la pénicilline produite par un champignon (Fleming) ... et de sa purification et production à grande échelle (Chain, Florey ... et les industries pharmaceutiques américaines)



# Histoire rapide des antibiotiques...

- Mais les vrais progrès ont été la conséquence
  - de la découverte fortuite de la pénicilline produite par un champignon (Fleming) ... et de sa purification et production à grande échelle (Chain, Florey ... et les industries pharmaceutiques américaines)



- du développement du concept de **lutte entre microorganismes** via la production de **molécules naturelles à action antibiotique** (Waksman → streptomycine)

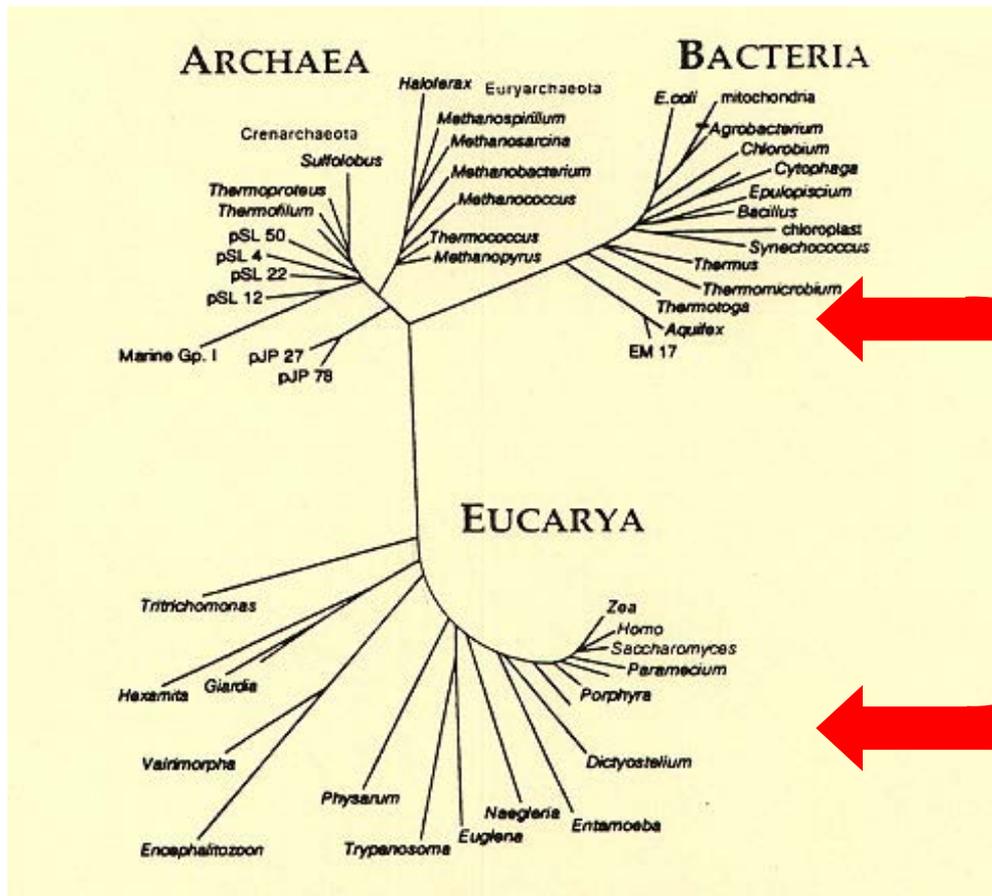


*Streptomyces griseus*



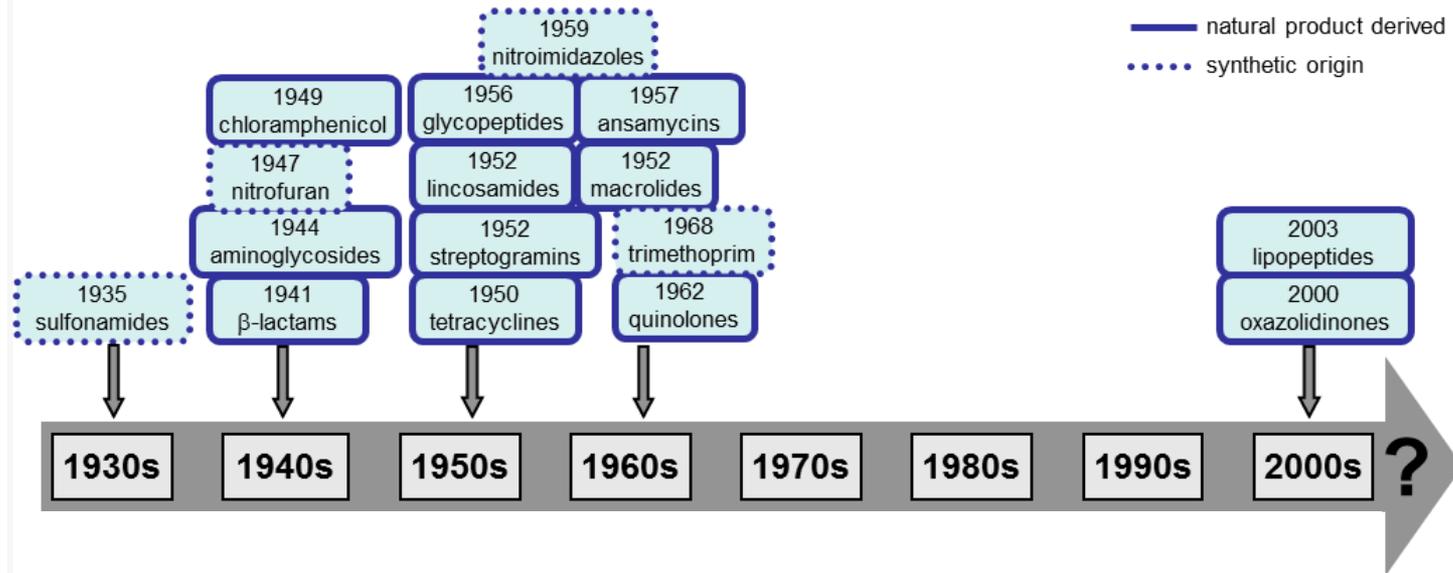
Waksman and Fleming ...

# Une lutte pour la vie...



# De la pénicilline (Fleming) et de la streptomycine (Waksman) ...

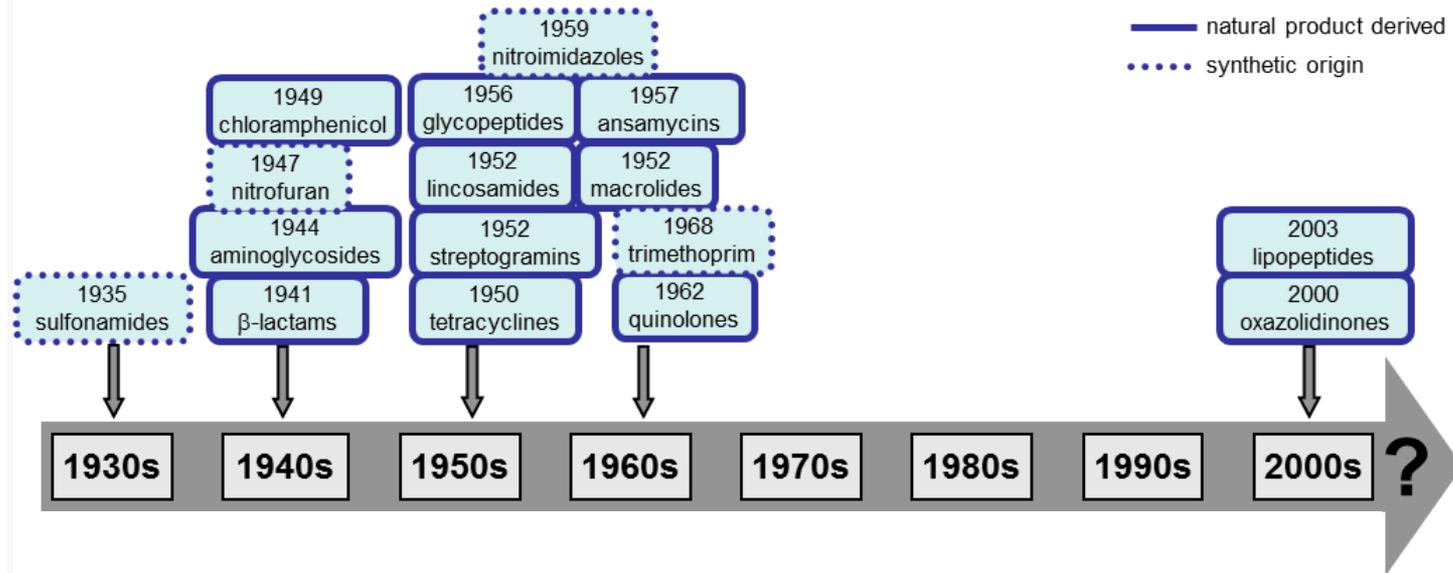
## Introduction of new antibiotic classes



**Un développement extraordinaire !  
mais limité dans le temps...**

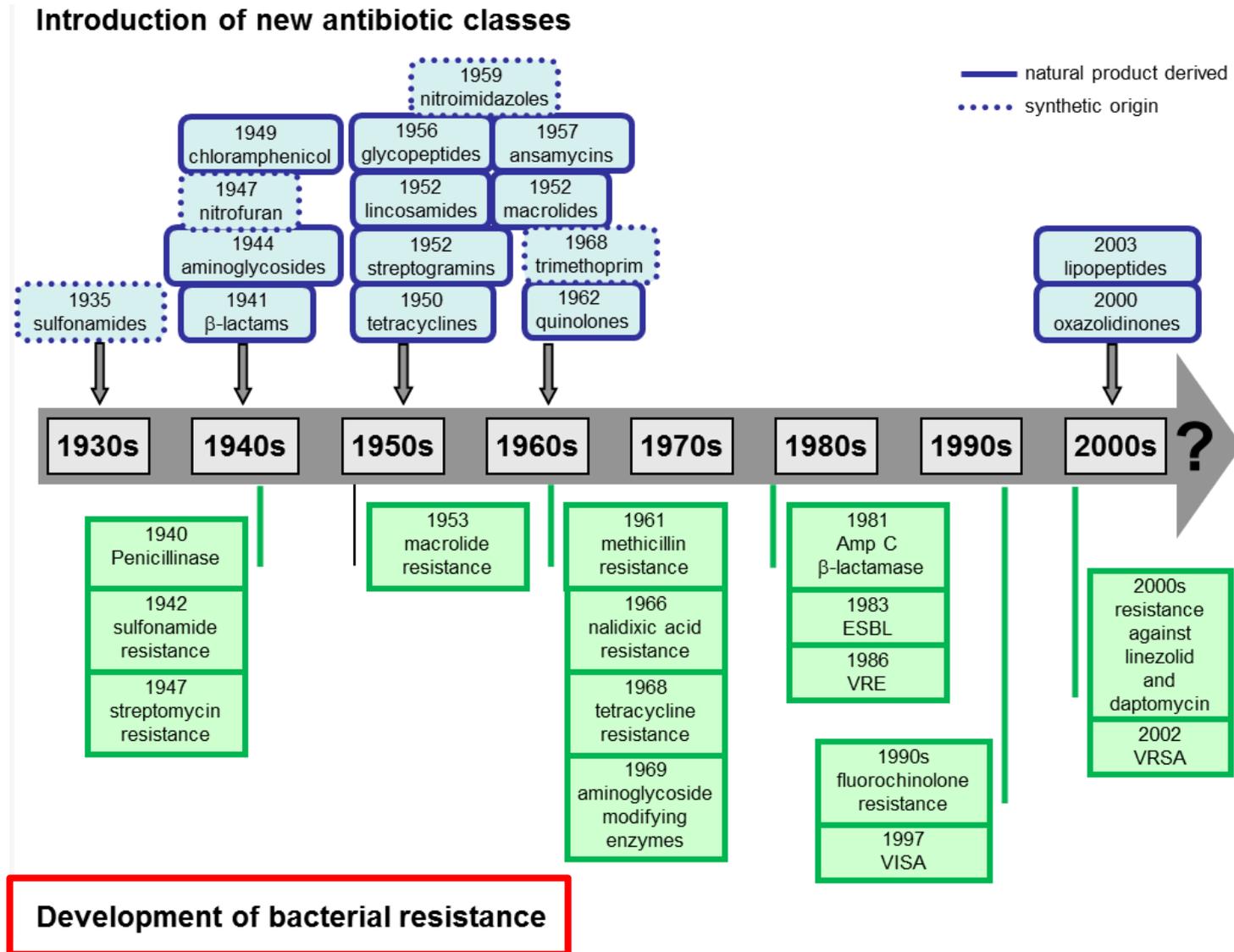
# De la pénicilline (Fleming) et de la streptomycine (Waksman) ...

## Introduction of new antibiotic classes



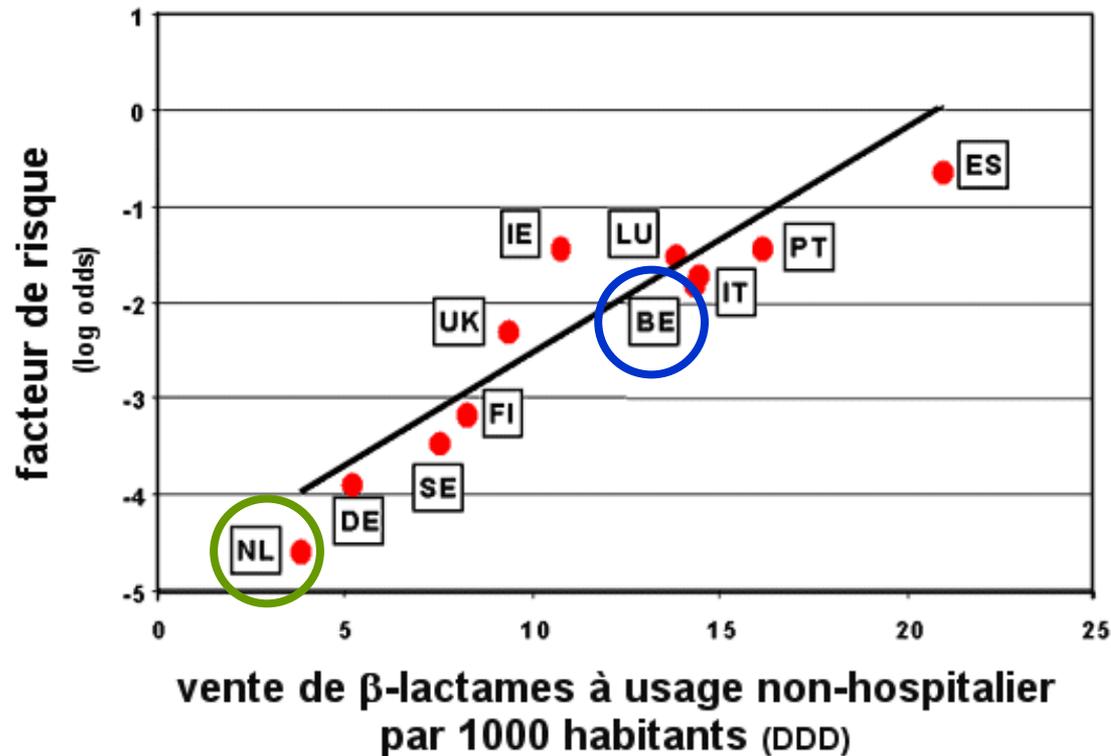
Et une conséquence attendue !

# De la pénicilline (Fleming) et de la streptomycine (Waksman) ...



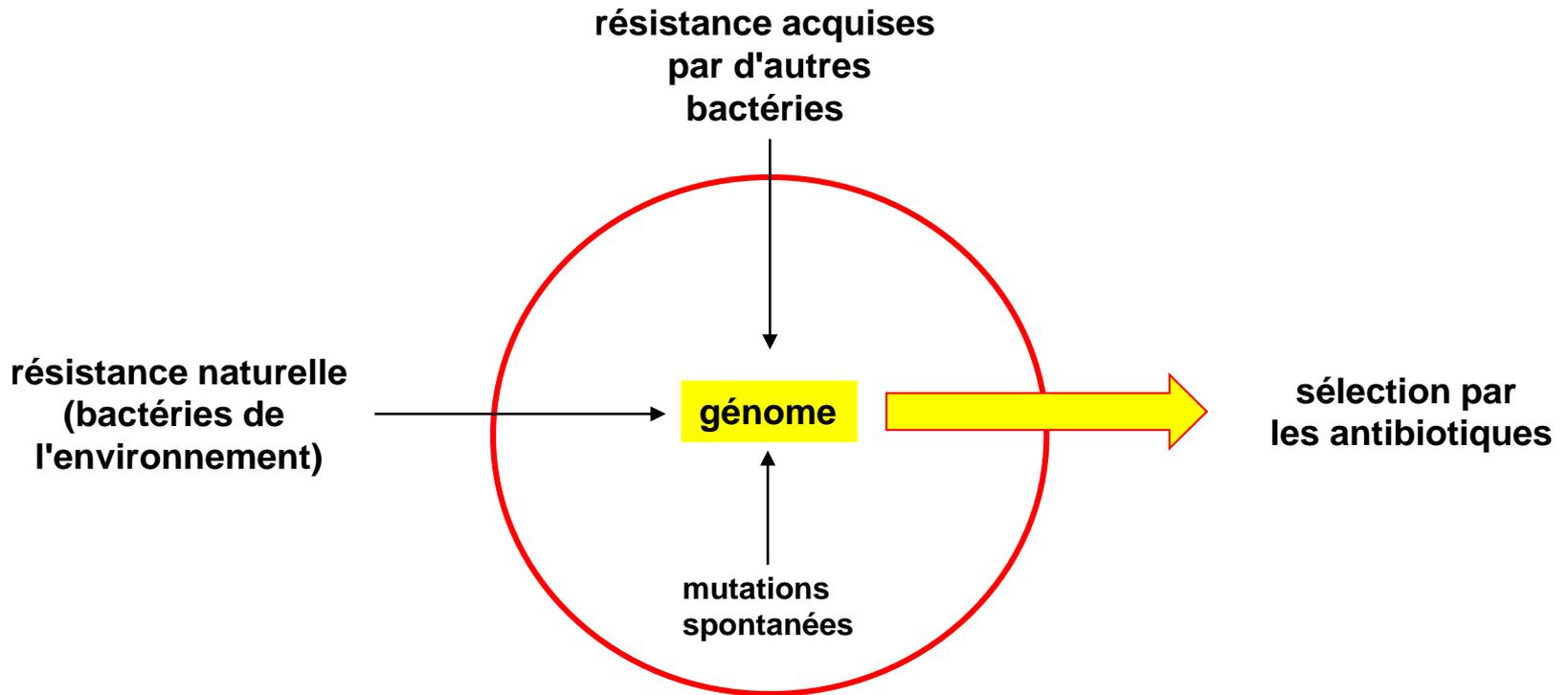
# Un bref autre exemple ... entre pays...

Corrélation entre les niveaux de risque de résistance des pneumocoques à la pénicilline et celui des ventes de cette classe d'antibiotiques (usage non hospitalier) entre les pays de l'U.E. chez les **patients non-hospitalisés**



Source: Bronzwaer SL et al. Emerg Infect Dis 2002  
Mar;8(3):278-82

# Pourquoi et comment tant de résistance



**Un processus inéluctable  
lié à l'exposition  
aux antibiotiques**

# Een directe visualisatie...

## ANTIBIOTIC RESISTANCE

# Spatiotemporal microbial evolution on antibiotic landscapes

Michael Baym,<sup>1</sup> Tami D. Lieberman,<sup>1\*</sup> Eric D. Kelsic,<sup>1</sup> Remy Chait,<sup>1†</sup> Rotem Gross,<sup>2</sup> Idan Yelin,<sup>2</sup> Roy Kishony<sup>1,2,3‡</sup>

A key aspect of bacterial survival is the ability to evolve while migrating across spatially varying environmental challenges. Laboratory experiments, however, often study evolution in well-mixed systems. Here, we introduce an experimental device, the microbial evolution and growth arena (MEGA)-plate, in which bacteria spread and evolved on a large antibiotic landscape (120 × 60 centimeters) that allowed visual observation of mutation and selection in a migrating bacterial front. While resistance increased consistently, multiple coexisting lineages diversified both phenotypically and genotypically. Analyzing mutants at and behind the propagating front, we found that evolution is not always led by the most resistant mutants; highly resistant mutants may be trapped behind more sensitive lineages. The MEGA-plate provides a versatile platform for studying microbial adaptation and directly visualizing evolutionary dynamics.

Baym *et al.* Science. 2016; 353:1147-51

# Een directe v

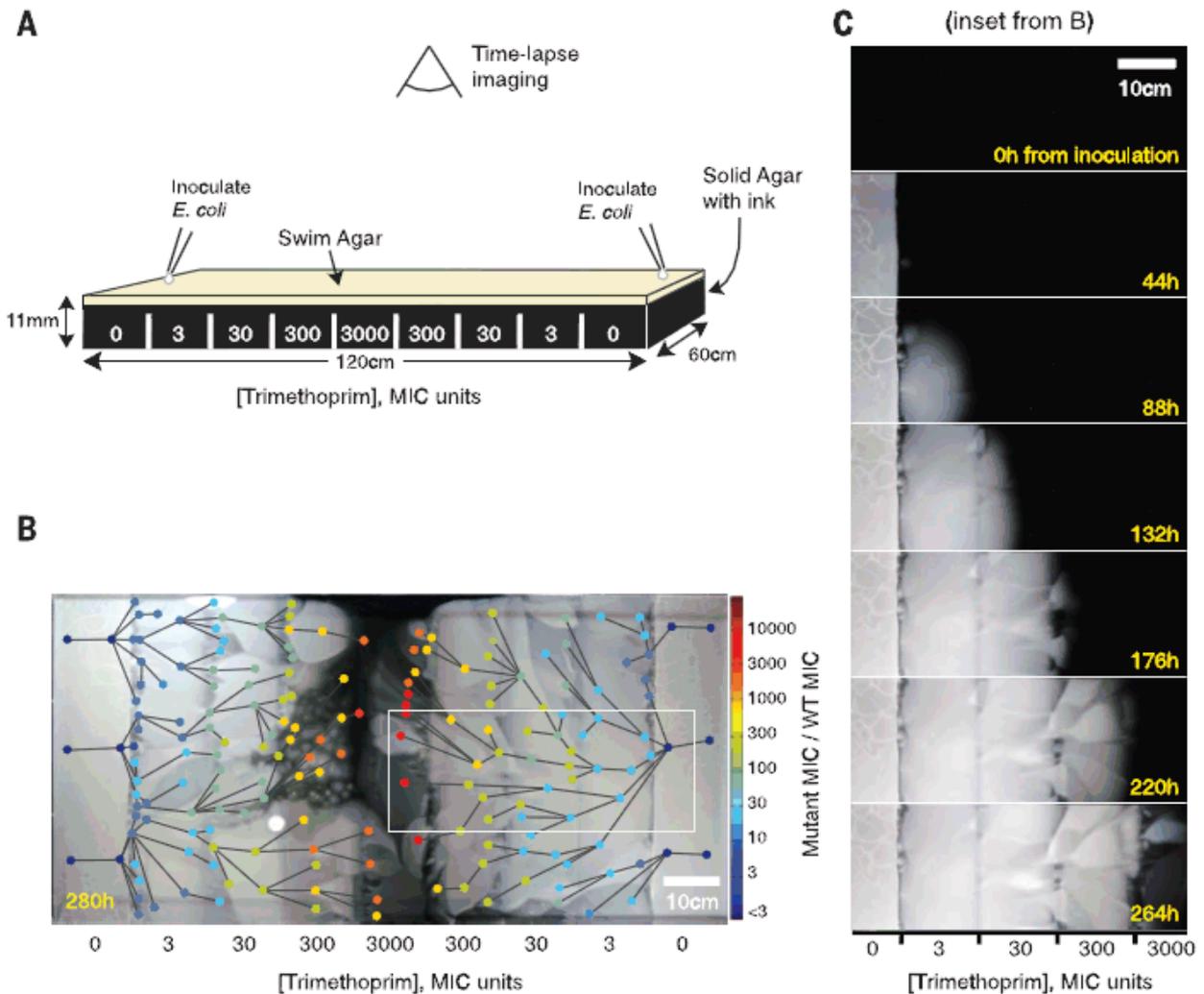
## ANTIBIOTIC RESISTANCE

# Spatiotemporal mi on antibiotic lands

Michael Baym,<sup>1</sup> Tami D. Lieberman,<sup>1\*</sup> Eric Idan Yelin,<sup>2</sup> Roy Kishony<sup>1,2,3†</sup>

A key aspect of bacterial survival is the ability varying environmental challenges. Laboratory well-mixed systems. Here, we introduce an ex growth arena (MEGA)-plate, in which bacteria s (120 × 60 centimeters) that allowed visual obse bacterial front. While resistance increased cons both phenotypically and genotypically. Analyzing found that evolution is not always led by the m may be trapped behind more sensitive lineages. studying microbial adaption and directly visuali

Baym *et al.* Science. 2016; 353:1147-5



**Fig. 1. An experimental device for studying microbial evolution in a spatially structured environment.** (A) Setup of the four-step gradient of trimethoprim (TMP). Antibiotic is added in sections to make an exponential gradient rising inward. (B) The four-step TMP MEGA-plate after 12 days. *E. coli* appear as white on the black background. The 182 sampled points of clones are indicated by circles, colored by their measured MIC. Lines indicate video-imputed ancestry. (C) Time-lapse images of a section of the MEGA-plate. Repeated mutation and selection can be seen at each step. Images have been aligned and linearly contrast-enhanced but are otherwise unedited.

# Een directe v

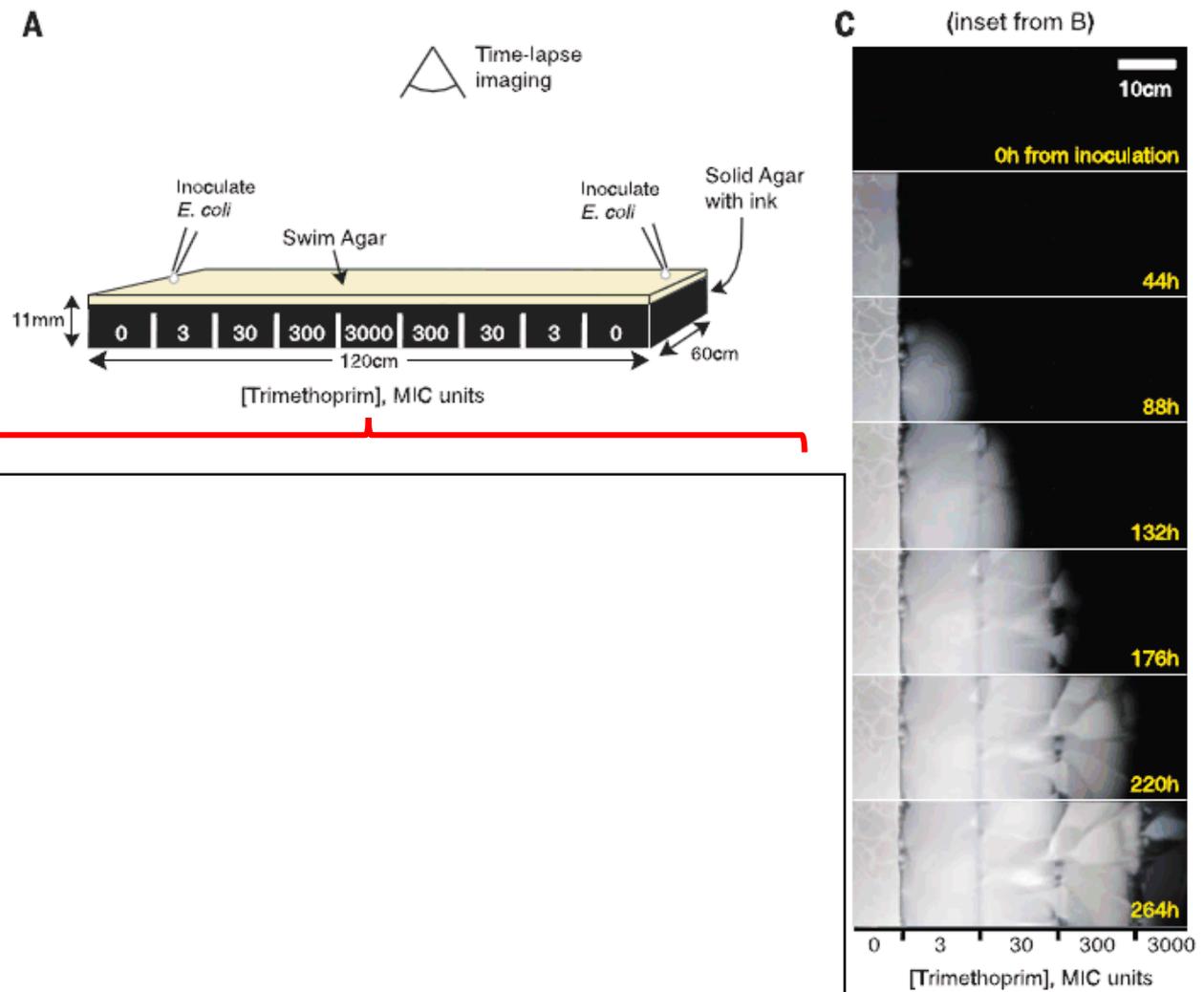
## ANTIBIOTIC RESISTANCE

# Spatiotemporal mi on antibiotic lands

Michael Baym,<sup>1</sup> Tami D. Lieberman,<sup>1\*</sup> Eric Idan Yelin,<sup>2</sup> Roy Kishony<sup>1,2,3,†</sup>

A key aspect of bacterial survival is the ability to overcome varying environmental challenges. Laboratory studies of well-mixed systems. Here, we introduce a new growth arena (MEGA)-plate, in which a gradient of antibiotic (120 × 60 centimeters) that allowed a bacterial front. While resistance increased over time, we found that evolution is not always led by the most sensitive clones. We are studying microbial adaptation and dire

Baym *et al.* Science. 2016; 351



**Fig. 1. An experimental device for studying microbial evolution in a spatially structured environment.** (A) Setup of the four-step gradient of trimethoprim (TMP). Antibiotic is added in sections to make an exponential gradient rising inward. (B) The four-step TMP MEGA-plate after 12 days. *E. coli* appear as white on the black background. The 182 sampled points of clones are indicated by circles, colored by their measured MIC. Lines indicate video-imputed ancestry. (C) Time-lapse images of a section of the MEGA-plate. Repeated mutation and selection can be seen at each step. Images have been aligned and linearly contrast-enhanced but are otherwise unedited.

# Een directe v

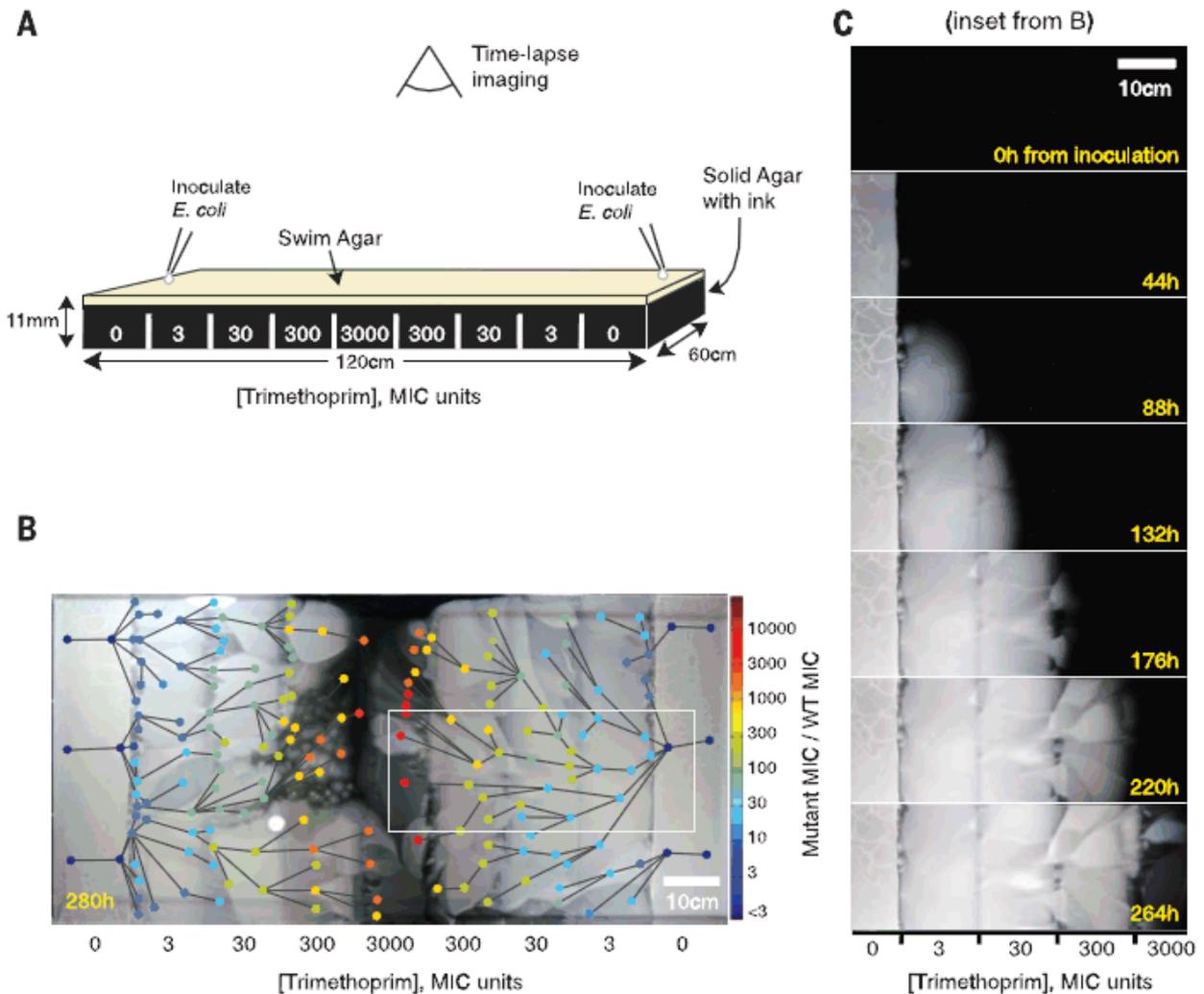
## ANTIBIOTIC RESISTANCE

# Spatiotemporal mi on antibiotic lands

Michael Baym,<sup>1</sup> Tami D. Lieberman,<sup>1,\*</sup> Eric Idan Yelin,<sup>2</sup> Roy Kishony<sup>1,2,3,†</sup>

A key aspect of bacterial survival is the ability varying environmental challenges. Laboratory well-mixed systems. Here, we introduce an ex growth arena (MEGA)-plate, in which bacteria s (120 × 60 centimeters) that allowed visual obse bacterial front. While resistance increased cons both phenotypically and genotypically. Analyzing found that evolution is not always led by the m may be trapped behind more sensitive lineages. studying microbial adaption and directly visuali

Baym *et al.* Science. 2016; 353:1147-5



**Fig. 1. An experimental device for studying microbial evolution in a spatially structured environment.** (A) Setup of the four-step gradient of trimethoprim (TMP). Antibiotic is added in sections to make an exponential gradient rising inward. (B) The four-step TMP MEGA-plate after 12 days. *E. coli* appear as white on the black background. The 182 sampled points of clones are indicated by circles, colored by their measured MIC. Lines indicate video-imputed ancestry. (C) Time-lapse images of a section of the MEGA-plate. Repeated mutation and selection can be seen at each step. Images have been aligned and linearly contrast-enhanced but are otherwise unedited.

# Quelles sont les conséquences aujourd'hui ?

1. La prescription correcte d'antibiotiques (actifs) devient de plus en plus complexe et difficile ...
2. Le risque de morbi-mortalité augmente ...



L'*Infectious Diseases Society of America* a publié un rapport "*Faces of Antimicrobial Resistance*" qui illustre des cas réels d'échec grave des antibiotiques dus à la résistance

<http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/FOAR/FOAR%20Report%20Cover%20final%20for%20distribution.pdf>

# Certaines bactéries deviennent des priorités sanitaires



## *WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS*

### Priority 1: CRITICAL<sup>#</sup>

*Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant

*Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae*\*, carbapenem-resistant, 3<sup>rd</sup> generation  
cephalosporin-resistant

# Certaines bactéries deviennent des priorités sanitaires



## WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

### Priority 1: CRITICAL

*Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant

*Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae*\*, carbapenem-resistant, cephalosporin-resistant

### Priority 2: HIGH

*Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant

*Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

*Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant

*Campylobacter*, fluoroquinolone-resistant

*Salmonella spp.*, fluoroquinolone-resistant

*Neisseria gonorrhoeae*, 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

### Priority 3: MEDIUM

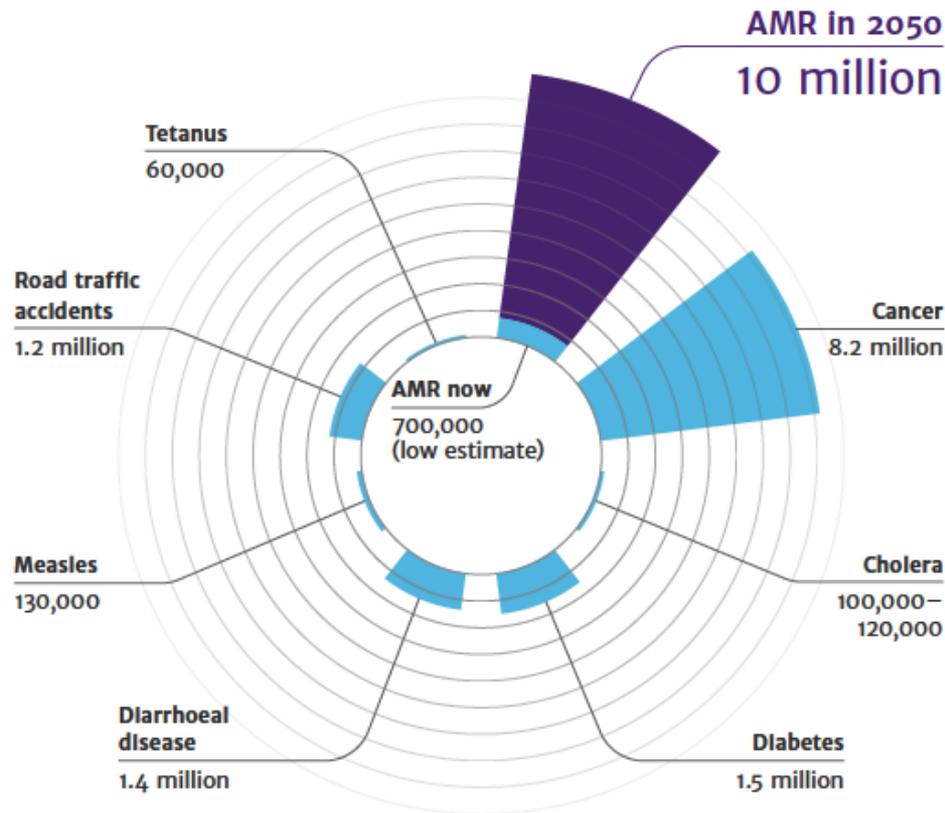
*Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible

*Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant

*Shigella spp.*, fluoroquinolone-resistant

# Et le risque à terme pourrait être très élevé

## DEATHS ATTRIBUTABLE TO AMR EVERY YEAR



Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance, Chaired by J. O'Neil May 2016 Commissioned by the UK Prime Minister

[https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)

# Et, en parallèle, le nombre de nouveaux antibiotiques enregistrés a fortement décru

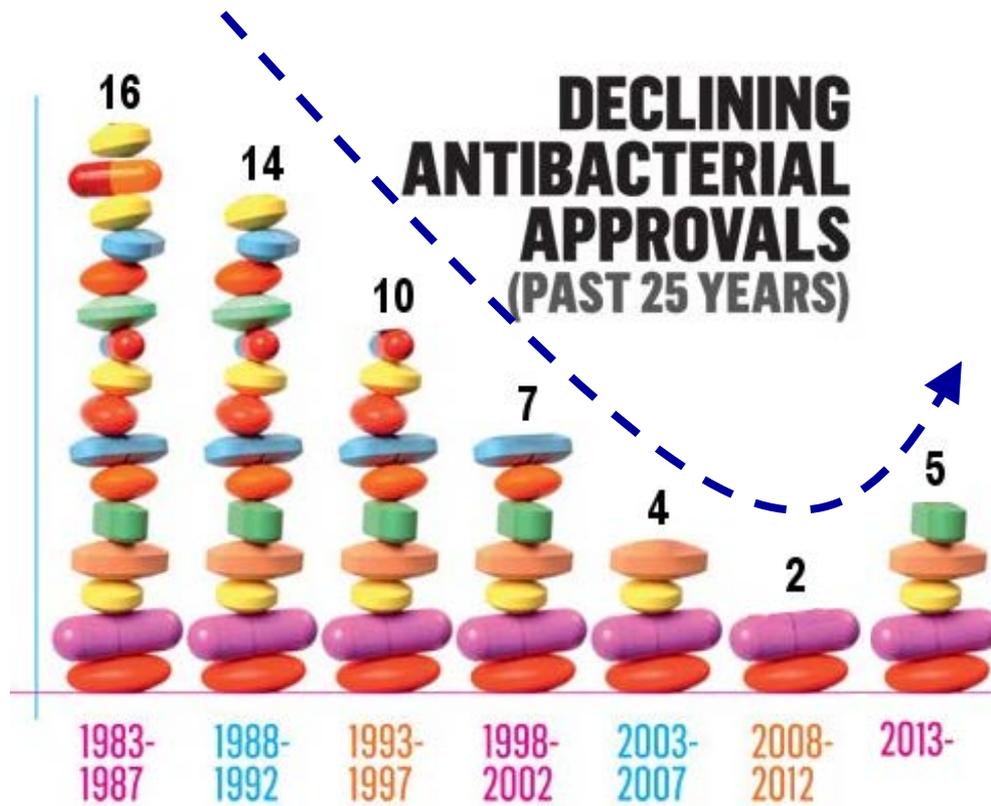


In the US...

- difficultés à trouver des nouvelles molécules (bactéries Gram-négatif... )
- difficultés d'enregistrement (solithromycine...)
- manque de return économique

# Mais il y a un renouveau...

## Approvals by FDA/EMA – systemic antibiotics



**Bad Bugs Need Drugs**  
**10x'20**  
 Ten new ANTIBIOTICS by 2020

Shall we succeed ?

- dalbavancin/oritavancin
- tedizolid
- delafloxacin
- ceftazidime/avibactam
- ceftolozane/tazobactam
- meropenem/vaborbactam



- telavancin
- ceftaroline



bacteria cartoons fro:  
<http://immense-immunology-insight.blogspot.be/2014/04/cell-wall-of-gram-positive-and-gram.html>

# Que faire ?

## LOWERING DEMAND FOR ANTIMICROBIALS AND REDUCING UNNECESSARY USE



**Public  
awareness**



**Sanitation  
and hygiene**



**Antibiotics In  
agriculture and  
the environment**



**Vaccines and  
alternatives**



**Rapid  
diagnostics**



**Human  
capital**

[https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)

# Diminuer la consommation grâce aux diagnostics rapides ?

- L'identification de l'agent causal et de sa sensibilité aux antibiotiques prend souvent plusieurs jours... et ne sont donc pas faits de façon systématique...
- Dès lors, une partie importante des traitements est faite à l'aveugle (traitements dit « empirique »)
  - Traitements inutiles (ex. pas de bactérie ... mais un virus)
  - Traitements inefficaces (bactéries résistantes)
  - Traitements trop larges (antibiotiques à spectre large...)

# Diminuer la consommation grâce aux diagnostics rapides ?

- L'identification de l'agent causal et de sa sensibilité aux antibiotiques prend souvent plusieurs jours... et ne sont donc pas faits de façon systématique
- Dès lors, une partie importante des traitements (traitements dit « empirique »)
  - Traitements inutiles (ex. pas de bactérie)
  - Traitements inefficaces (bactéries résistantes)
  - Traitements trop larges (antibiotiques à large spectre)



[https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)

# Diagnostics rapides: une voie à suivre...

## Better use of antibiotics - €1 million

[Introduction](#) | [Rules & Guidance](#) | [Finalists](#) | [Jury](#) | [FAQs](#) | [Contact us](#)

On the evening of 6 February 2017, Carlos Moedas, EU Commissioner for Research, Science and Innovation and Vytenis Andriukaitis, EU Commissioner for Health and Food Safety, awarded the "Horizon prize for better use of antibiotics" and "The EU Health Awards for NGO's fighting Antimicrobial Resistance" at a ceremony in Leuven, Belgium.



Commissioner Moedas on the left and Professor Per Venge on the right

<https://ec.europa.eu/research/horizonprize/index.cfm?prize=better-use-antibiotics>

The €1 million Horizon Prize has been awarded to MINICARE HNL for a finger prick test that can diagnose in less than ten minutes a bacterial infection and identify if a patient can be treated safely without antibiotics. The easy-to-use test is expected to be available for patients by 2018. It has been developed by a combined research effort of P&M Venge AB from Sweden and PHILIPS Electronics from the Netherlands.

# Diagnostiques rapides: une voie à suivre...

## Better use of antibiotics - €1 million

[Introduction](#) | [Rules & Guidance](#) | [Finalists](#) | [Jury](#) | [FAQs](#) | [Contact us](#)

On the evening of 6 February 2017, Carlos Moedas, EU Commissioner for Research, Science and Innovation and Vytenis Andriukaitis, EU Commissioner for Health and Food Safety, awarded the "Horizon prize for better use of antibiotics" and "The EU Health Awards for NGO's fighting Antimicrobial Resistance" at a ceremony in Leuven, Belgium.



Comm

<https://ec.europa.eu/research>

### FDA News Release

## FDA allows marketing of test to identify organisms that cause bloodstream infections and provide antibiotic sensitivity results

SHARE  TWEET  LINKEDIN  PIN IT  EMAIL  PRINT

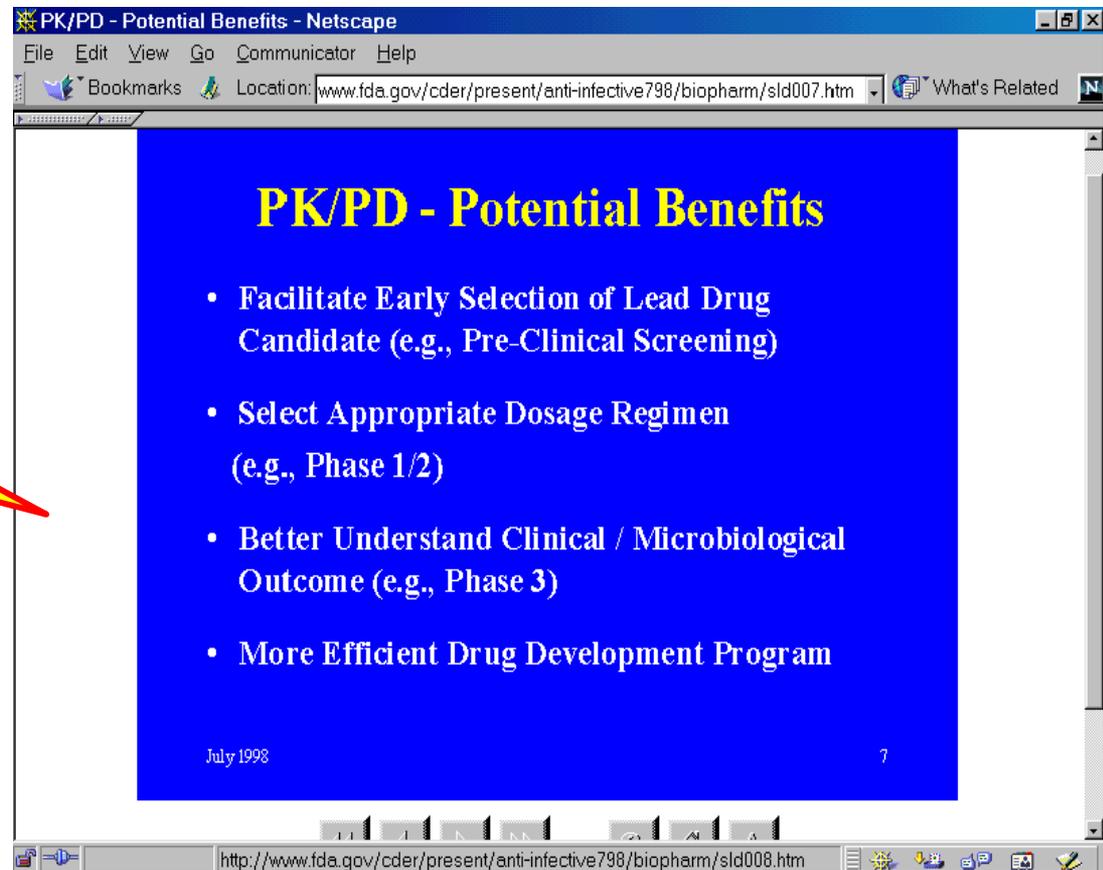
### For Immediate Release

February 23, 2017

# Une autre approche ?

- **Optimiser l'usage des antibiotiques**
  - obtenir un effet thérapeutique optimal
  - diminuer le risque d'émergence de résistance

**le point de  
vue de la  
FDA en  
1998 !**



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

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

# Une autre approche ?

- **Optimiser l'usage des antibiotiques**
  - obtenir un effet thérapeutique optimal
  - diminuer le risque d'émergence de résistance

le point de  
vue de  
l'EMA en  
1999 !

## Pharmacokinetic/ Pharmacodynamics and antibiotic resistance...

**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 – EMEA/9880/99

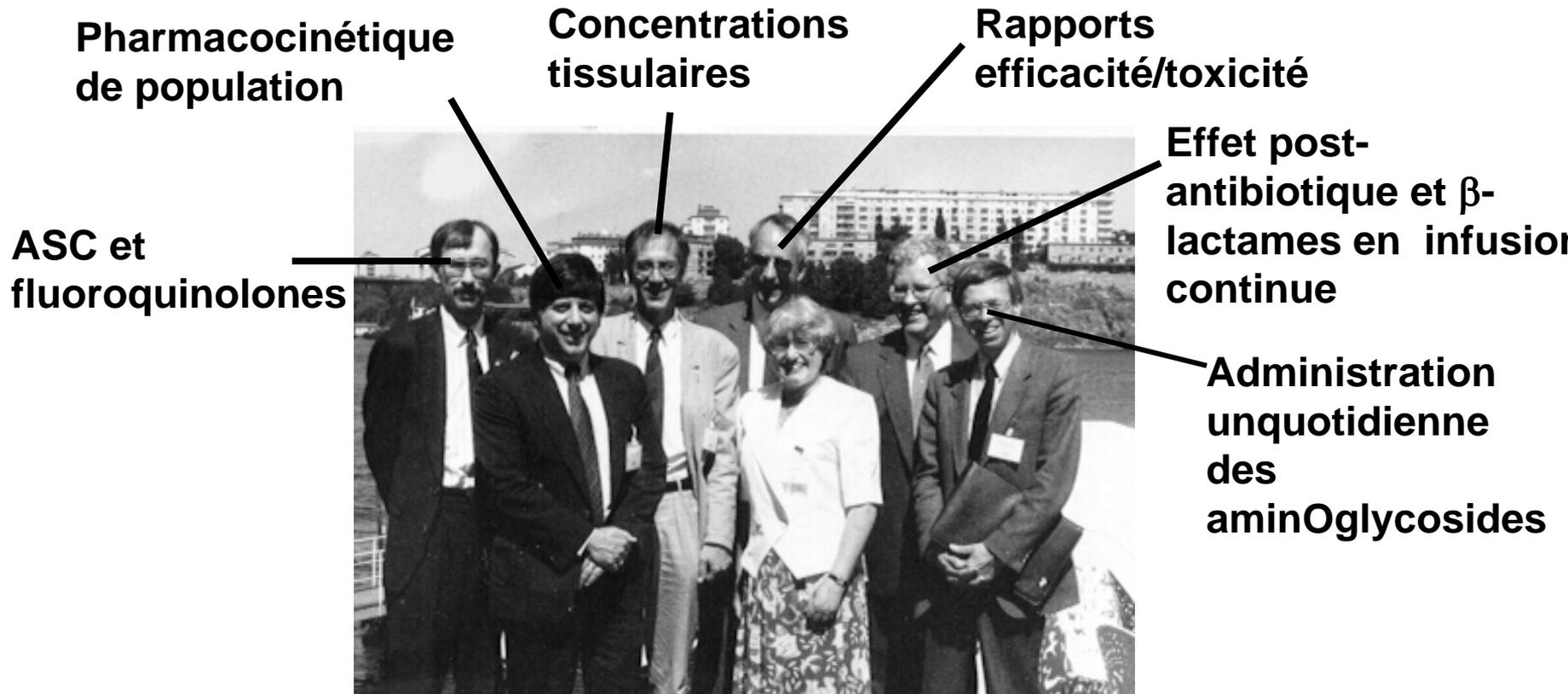


# Comment cela a-t-il commencé ?



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

# A quoi pensaient-ils ?



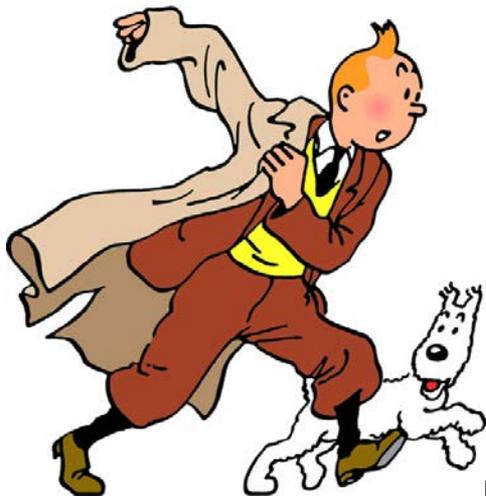
# PK/PD depuis 1989 ...

- 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/EMA)**
- 2005 ... : Considérations PK/PD introduites dans les études cliniques et la pratique journalière ...**
- 2010 .... : PK/PD utilisé pour définir des politiques de remboursement qui visent à l'optimisation d'usage des antibiotiques ...**

# En guise de conclusions...



Ne nions pas les difficultés



Mais il est temps ...



de construire un avenir durable

# Le programme de ce matin ...

- Introduction générale
  - qui vous parle
  - la "crise" des antibiotiques
- **Principes de base du PK/PD**
  - microbiologie
  - pharmacocinétique
  - pharmacodynamie
  - résistance
- **Les applications (1<sup>ères</sup> approches)**
  - $\beta$ -lactames
  - aminoglycosides
  - fluoroquinolones
  - glycopeptides