

Pharmacologie des antibiotiques en réanimation

Amélie Pichot*, Olivier Mimoz, William Couet

*Services d'Anesthésie Réanimation et Laboratoire de Pharmacocinétique, CHU de Poitiers, et Inserm U1070
« Pharmacologie des agents anti-infectieux »*

*Auteur correspondant : Amélie Pichot (a.pichot@chu-poitiers.fr)

POINTS ESSENTIELS

- De nombreux facteurs (hypoalbuminémie, altération des émonctoires, comédications...) peuvent modifier la pharmacocinétique des antibiotiques en réanimation.
- Classiquement, les antibiotiques sont classés en 2 familles : ceux ayant une activité antimicrobienne concentration dépendante et ceux ayant une activité temps-dépendante.
- L'efficacité des antibiotiques à bactéricidie concentration-dépendante est d'autant plus rapide et intense que leur concentration maximale est élevée.
- L'efficacité des antibiotiques à bactéricidie temps-dépendante est corrélée au temps de contact entre l'antibiotique et la bactérie au-delà d'une concentration seuil supérieure à la CMI.
- Des indices pharmacocinétiques-pharmacodynamiques ont été développés pour prédire l'efficacité d'un traitement antibiotique.
- Les rapports concentration maximale sur la CMI et surface sous la courbe sur la CMI sont les 2 indices prédictifs de l'efficacité des antibiotiques à bactéricidie concentration-dépendante.
- Le temps pendant lequel la concentration d'antibiotique est au-dessus de la CMI est l'indice prédictif de l'efficacité des antibiotiques à bactéricidie temps-dépendante.
- Ces indices présentent de nombreuses limites : utilisation des concentrations plasmatiques alors que les infections sont tissulaires, utilisation d'un paramètre statique (la CMI) comme marqueur de l'effet.
- De nouvelles approches pharmacocinétiques-pharmacodynamiques ont été développées prenant en compte les concentrations tissulaires des antibiotiques comme paramètre pharmacocinétique et des modèles saturables ou semi-mécanistiques comme marqueur pharmacodynamique. Ces modèles devraient permettre une meilleure optimisation des schémas posologiques.
- L'utilisation de l'aérosolthérapie pourrait aussi permettre d'optimiser l'administration des antibiotiques en augmentant les concentrations intrapulmonaires des antibiotiques (et donc l'efficacité) tout en réduisant les concentrations plasmatiques (et donc la toxicité éventuelle).

Le recours à un traitement antibiotique est très fréquent chez les patients de réanimation, le pronostic étant directement influencé par le délai avec lequel une antibiothérapie adaptée est instaurée. Les modifications physiopathologiques de ces malades (hypoalbuminémie, insuffisance rénale, hypoperfusion tissulaire, etc.) et d'autres facteurs (interactions médicamenteuses, épuration extrarénale...) peuvent modifier considérablement les paramètres pharmacocinétiques (PK) des antibiotiques, alors qu'une diminution de la sensibilité des bactéries se traduit par une modification des caractéristiques pharmacodynamiques (PD) des molécules utilisées. La connaissance de ces phénomènes est primordiale afin d'optimiser les schémas thérapeutiques et ainsi garantir un succès bactériologique et clinique tout en luttant contre l'émergence de bactéries résistantes. Après quelques rappels pharmacocinétiques, seront évoquées les particularités des relations PK/PD des principaux antibiotiques chez le patient de réanimation.

RAPPELS PHARMACOCINÉTIQUES

La PK est l'étude du devenir d'un principe actif dans l'organisme. Plusieurs paramètres PK sont définis pour caractériser les différentes phases que sont l'absorption, la distribution et l'élimination, comprenant le métabolisme et l'excrétion. La concentration maximale (C_{max}) ou pic correspond à la plus forte concentration plasmatique en principe actif obtenue après administration du médicament. La concentration résiduelle ($C_{rés}$) ou vallée correspond à la concentration plasmatique en principe actif obtenue à la fin d'un intervalle d'administration d'un médicament soit juste avant la prise suivante. Ce paramètre permet également de juger du niveau d'accumulation d'un antibiotique dans l'organisme et donc du niveau de risque de toxicité.

Distribution

Le volume apparent de distribution (V_d), propre à chaque antibiotique, correspond au volume fictif dans lequel serait dissoute la quantité administrée afin d'obtenir la concentration observée dans le plasma à T0. Il tient compte de la distribution extravasculaire qui dépend elle-même de la fixation protéique plasmatique et tissulaire (seule la fraction libre est susceptible de diffuser dans les tissus) mais aussi de ses propriétés physico-chimiques déterminant sa capacité à diffuser à travers les membranes biologiques. La vitesse de

distribution dépend quant à elle de la perméabilité membranaire ou du débit de perfusion sanguine qui assure le transport de l'antibiotique dans les tissus.

Un V_d faible (de l'ordre de 0,2 à 0,4 L/kg) correspond à une molécule à distribution extracellulaire exclusive tandis qu'un V_d élevé (>1 L/kg) correspond à une molécule à distribution extravasculaire importante traduisant soit une diffusion intracellulaire importante soit une fixation tissulaire importante.

Élimination

La clairance plasmatique (CL) représente la quantité de plasma totalement épurée d'une molécule par unité de temps. Elle apprécie la capacité de l'organisme à éliminer cette molécule.

Elle est définie par la formule suivante : $CL = \text{Dose}/\text{AUC}$, où l'AUC correspond à la surface sous la courbe décrivant l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps. L'AUC donne une mesure globale de la quantité totale de médicaments auquel est exposé l'organisme.

La clairance totale est la somme des clairances d'organe (principalement rénale et/ou hépatique). La clairance hépatique associe la clairance métabolique où le principe actif est transformé par les enzymes hépatiques, et la clairance par sécrétion biliaire où le principe actif est excrété tel quel dans la bile, conjugué à des molécules le rendant plus hydrosoluble. Elle peut être influencée par le débit sanguin hépatique (si le coefficient d'extraction hépatique est élevé), ou par la fixation aux protéines plasmatiques et la clairance intrinsèque qui caractérise l'activité enzymatique (si le coefficient d'extraction hépatique est faible).

La clairance rénale est la somme de la filtration glomérulaire, qui dépend de la fixation protéique puisque seules les molécules non liées aux protéines plasmatiques sont filtrées, et de la sécrétion tubulaire active, moins la réabsorption tubulaire. Les antibiotiques ayant une élimination principalement rénale regroupent les molécules hydrophiles non métabolisées tels que les aminosides, les glycopeptides et la plupart des β -lactamines. Parmi les fluoroquinolones, certaines molécules sont essentiellement excrétées sous forme inchangée dans les urines, tandis que d'autres sont préalablement métabolisées.

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'une substance diminue de moitié. Elle est proportionnelle au V_d et inversement proportionnelle à la clairance totale selon la formule suivante :

$$t_{1/2} = 0,693 \times V_d / CL$$

La demi-vie est donc un paramètre PK secondaire dépendant des deux paramètres PK primaires que sont V_d et CL. Le temps nécessaire pour atteindre un état d'équilibre correspond à quatre à cinq fois la demi-vie.

PHARMACODYNAMIE

L'étude de l'activité antibactérienne des différents antibiotiques a traditionnellement permis de distinguer des molécules à bactéricidie concentration-dépendante (aminosides, fluoroquinolones) de celles à bactéricidie temps-dépendante (bêtalactamines, glycopeptides). L'efficacité des antibiotiques à bactéricidie concentration-dépendante sera d'autant plus rapide et intense que la C_{max} sera élevée. Celles des antibiotiques à bactéricidie temps-dépendante est corrélée au temps de contact entre l'antibiotique et la bactérie au-delà d'une concentration seuil supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Concentration minimale inhibitrice

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible d'un organisme après 24h d'incubation dans un milieu de croissance spécifique. Ce paramètre permet d'évaluer *in vitro* l'activité d'un antibiotique à concentration constante. Bien que la CMI soit actuellement le paramètre le plus fréquemment utilisé pour choisir un antibiotique, elle présente de nombreuses limites. Elle ne permet pas de caractériser les phénomènes d'adaptation qui peuvent survenir en quelques heures après l'initiation du traitement et qui sont responsables d'une perte importante de sensibilité de la bactérie à l'antibiotique. Elle ne permet pas non plus de statuer sur l'intérêt d'une dose de charge permettant un important effet bactéricide initial, diminuant ainsi le risque d'émergence de résistances sous traitement, ni d'optimiser la posologie de deux antibiotiques utilisés en association afin d'augmenter l'efficacité ou de limiter l'émergence des résistances.

Effet post-antibiotique

L'effet post-antibiotique (EPA) correspond au maintien du pouvoir bactériostatique d'un antibiotique alors que sa concentration est inférieure au seuil d'efficacité. La durée de l'effet post-antibiotique permet de déterminer l'intervalle d'administration optimal. Toutefois, il faut

noter que l'EPA décroît avec le temps, c'est-à-dire que l'EPA de la première dose sera plus importante que celle des doses suivantes : c'est la réaction adaptative.

D'une meilleure connaissance des propriétés des antibiotiques est né l'enjeu de faire coïncider les propriétés pharmacocinétiques d'un antibiotique avec sa pharmacodynamie afin d'optimiser son efficacité. Les études expérimentales ont permis d'identifier des paramètres prédictifs du succès thérapeutique et bactériologique.

INDICES PK-PD

Antibiotiques à bactéricidie concentration-dépendante

Quotient Inhibiteur (C_{max}/CMI)

Une corrélation a été rapportée dès la fin des années 1980 entre le succès clinique d'un traitement par aminosides et le rapport C_{max}/CMI chez des patients atteints de pneumopathies sévères à BGN [1]. Un rapport C_{max}/CMI supérieur à 8–10 était associé à une probabilité de succès clinique de 90 % à sept jours. C'est une des raisons qui ont conduit à faire évoluer le schéma posologique conventionnel d'administration des aminosides vers la dose unique journalière (DUJ). Un risque de néphrotoxicité moindre lié aux caractéristiques de pénétration des aminosides dans le parenchyme rénal se faisant grâce à un transport actif avec seuil de saturation est une autre raison pour justifier la DUJ.

Le QI est également le paramètre le plus prédictif de l'efficacité clinique et microbiologique des fluoroquinolones [2]. Un rapport C_{max}/CMI de 12,2 s'est révélé être le seuil en deçà duquel les chances de succès clinique d'un traitement par lévofloxacine étaient fortement compromises pour les infections à cocci à Gram positif, alors qu'au-delà l'issue était généralement favorable, quel que soit le site de l'infection.

Rapport AUC sur CMI (AUIC)

Ce rapport a surtout été évalué pour prédire l'efficacité des fluoroquinolones. Dans une étude portant sur l'efficacité de la ciprofloxacine dans les infections sévères à bacilles à Gram négatif, une AUIC supérieure à 125 était prédictive d'un succès clinique de 88 % contre 40 % lorsque ce rapport était inférieur au seuil [3]. Si la valeur de l'AUC dépassait 250, le temps nécessaire à l'éradication bactérienne diminuait de façon significative, permettant ainsi de réduire les durées de traitement.

Ce rapport s'avère également être un paramètre intéressant dans la prévention des résistances bactériennes. En effet, une valeur inférieure à 100 est corrélée à un taux plus élevé de développement de résistances bactériennes sous traitement [4].

Pour les antibiotiques à bactéricidie temps-dépendante

L'intervalle de temps entre deux administrations, pendant lequel les concentrations sériques d'antibiotiques sont supérieures à la valeur de la CMI, constitue un paramètre prédictif de l'issue thérapeutique des antibiotiques à bactéricidie temps-dépendante (temps au-dessus de la CMI, $T > CMI$). Dans l'idéal, ce rapport doit se rapprocher le plus possible de 100 % pour une efficacité optimale. Pour cela, on peut raccourcir le délai entre deux administrations, voire recourir à une administration par perfusion continue.

PARTICULARITÉS DU PATIENT DE RÉANIMATION

La multiplicité des défaillances d'organes, les moyens thérapeutiques utilisés, l'état inflammatoire sous-jacent sont autant de facteurs entraînant des modifications physiopathologiques influençant les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques utilisés en réanimation, et susceptibles d'en diminuer l'efficacité. Toutes les étapes pharmacocinétiques sont concernées.

Absorption

Les troubles de la vidange gastrique affectent 30 à 40 % des malades agressés les plus graves (sous catécholamines, sous ventilation mécanique et sédatisés) avec un risque plus élevé chez les grands brûlés, les polytraumatisés et en cas de sepsis sévère. De plus les troubles du transit (diarrhée ou constipation), les interférences avec des médicaments modifiant le transit (morphiniques, érythromycine...) et la diminution de la perfusion splanchnique sont également fréquents chez ces patients. Ces facteurs ont pour conséquence de diminuer l'absorption des antibiotiques et leur biodisponibilité, exposant ainsi au risque de sous-dosage et justifiant donc une administration par voie parentérale, au moins à la phase aiguë.

Distribution

De nombreux phénomènes augmentent le volume de distribution. L'hypoalbuminémie, qui concerne 40 à 50 % des patients de réanimation, influence fortement le V_d des antibiotiques hydrophiles à forte fixation protéique et à faible diffusion cellulaire (β -lactamines, aminosides, glycopeptides) [5]. La diminution des sites de liaison protéique, entraîne une augmentation de la forme libre de l'antibiotique dans le plasma s'accompagnant d'une augmentation de la concentration du médicament sous forme libre, pouvant seul diffuser vers les tissus, d'où une augmentation du V_d et par conséquent d'une diminution de la C_{max} . Ainsi le C_{max}/CMI et le AUC sont diminués. Les cibles pharmacodynamiques ne sont donc pas atteintes avec un risque accru d'échec clinique. L'hypoalbuminémie résulte de plusieurs phénomènes. D'une part l'augmentation de la perméabilité capillaire liée à l'inflammation conduit à une fuite d'albumine multipliée par trois au cours des deux premiers jours d'un état septique grave [6]. D'autre part la synthèse hépatique d'albumine est diminuée en situation de stress aigu auquel s'ajoute la malnutrition fréquente chez cette population de patients. De plus, le remplissage vasculaire massif destiné à compenser une hypovolémie relative accentue ce phénomène [7].

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) par le biais d'une diminution du débit cardiaque lors de la phase initiale, peut également entraîner une hypoperfusion tissulaire à l'origine d'un délai pour obtenir des concentrations tissulaires proches des concentrations plasmatiques. La ventilation mécanique, par augmentation de la pression intrathoracique, est également à l'origine d'une baisse du débit cardiaque donc d'une diminution du flux sanguin hépatique et rénal et du débit de filtration glomérulaire. La conséquence est une augmentation du V_d , comme décrit pour la gentamicine, la tobramycine ou plus récemment pour la ceftazidime [8, 9, 10]. D'une manière générale, ainsi que l'a démontré Marick en 1993 au sujet des aminosides, le V_d est proportionnel au score de gravité APACHE II [11].

Métabolisme

Une diminution du débit sanguin hépatique secondaire à une diminution du débit cardiaque entraîne une diminution du métabolisme des médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique. L'activité métabolique met en jeu des systèmes enzymatiques qui peuvent être influencés par certains médicaments inducteurs enzymatiques (rifampicine) qui vont accélérer le métabolisme et ainsi diminuer l'activité si les métabolites sont inactifs. À l'inverse, d'autres substances peuvent diminuer l'activité des cytochromes P450 par liaison irréversible (macrolides) ou par inhibition réversible non compétitive (fluoroquinolones, kétoconazole, oméprazole). L'hypoxémie peut également modifier la capacité des systèmes enzymatiques à

métaboliser les médicaments, en particulier les systèmes oxydatifs. L'augmentation de la fraction libre de l'antibiotique secondaire à une hypoalbuminémie, est associée à une augmentation de la fraction métabolisable par le foie.

Excrétion

La clairance rénale peut également subir de grandes variations chez les patients de réanimation. Ainsi, comme pour la clairance hépatique, seule la fraction libre de l'antibiotique est susceptible d'être épurée du compartiment vasculaire, donc l'augmentation de la fraction libre secondaire à l'hypoalbuminémie, en particulier des antibiotiques hydrophiles (β -lactamines, glycopeptides), conduit à une augmentation de la clairance. Lors de la phase hypermétabolique du SIRS, l'augmentation du débit cardiaque en réaction aux phénomènes inflammatoires entraîne une augmentation de la filtration glomérulaire. Les techniques de suppléance d'organe comme l'épuration extrarénale, la ventilation mécanique ou encore les médicaments inotropes positifs ont les mêmes conséquences. Ces phénomènes s'accompagnent d'une diminution de la demi-vie plasmatique et des concentrations plasmatiques, donc du $T > CMI$ à l'origine d'une diminution de l'efficacité des antibiotiques temps-dépendant.

À l'inverse, une insuffisance rénale organique ou par hypoperfusion s'accompagne d'une diminution de la clairance rénale, conduisant à des concentrations plasmatiques élevées, exposant à un risque de toxicité accru.

PERSPECTIVES

Bien qu'ils soient simples à comprendre et à utiliser, les index PK-PD présentent malgré tout des limites. Tout d'abord ils se réfèrent à des concentrations plasmatiques totales alors que, même si cela n'est pas encore unanimement reconnu, seules les molécules sous forme libre (non liées aux protéines plasmatiques) exercent un effet antimicrobien [12]. De plus les CMI sont déterminées dans des milieux de culture pauvres en protéines où les antibiotiques sont essentiellement présents sous forme libre. Enfin les bactéries étant le plus souvent présentes dans le milieu extravasculaire, les concentrations tissulaires des antibiotiques seraient plus utiles que les concentrations plasmatiques pour la prédiction de l'effet antimicrobien. Bien qu'utilisées pendant de nombreuses années, les concentrations tissulaires déterminées dans des homogénats de tissus à un temps donné n'apportent que très peu d'information fiable [13].

D'une part, elles ne différencient pas les concentrations intra- et extracellulaires, ainsi les molécules à forte diffusion intracellulaire présentent des concentrations tissulaires plus importantes que celles ne diffusant pas dans les cellules, alors que les concentrations peuvent être comparables dans l'espace extracellulaire où sont souvent présentes les bactéries à détruire. D'autre part, les concentrations d'antibiotiques variant dans le temps, une seule mesure à un temps donné ne permet pas d'appréhender correctement les profils d'évolution des concentrations en fonction du temps. La microdialyse ne présente pas ces inconvénients et permet la caractérisation des profils d'évolutions des libres d'antibiotiques dans l'espace extracellulaire en fonction du temps. [14]

Cette technique peut être utilisée dans de nombreux tissus (cerveau, muscle, tissu sous-cutané...) ou liquides biologiques (liquide péritonéal...) chez l'animal comme chez l'homme. [15-21]

Les conséquences des modifications physiopathologiques sur la distribution tissulaire de nombreux antibiotiques ont été étudiées par microdialyse chez les patients de réanimation. Bien qu'encore peu répandu, l'utilisation de modèles pharmacocinétiques physiologiques ou semi-physiologiques, devrait permettre de mieux interpréter les conséquences des modifications des débits sanguins périphériques ou des modifications de la perméabilité vasculaire sur la distribution tissulaire des antibiotiques chez les patients de réanimation.

Deuxièmement, la CMI est un paramètre parfois qualifié de statique dans la mesure où il permet de caractériser la sensibilité d'un germe à un antibiotique dont la concentration ne varie pas dans le temps, contrairement à ce qui est observé chez les patients. Les index PK-PD ont justement pour objectif de corriger cet inconvénient. Toutefois ils permettent simplement de prédire si à la posologie utilisée, le traitement sera efficace ou non, en associant tout au plus une probabilité d'atteinte de l'objectif. En revanche ils ne permettent pas de prédire l'évolution de la charge bactérienne en fonction du temps, alors que pour cela des outils existent, comme les modélisations PK-PD, bien que celles-ci soient surtout utilisées dans d'autres domaines thérapeutiques et que peu d'équipes adaptent ces approches aux antibiotiques [22]. Le principe consiste à intégrer un modèle PK décrivant la relation concentration (plasmatique ou tissulaire) en fonction du temps et un modèle PD décrivant la relation effet en fonction de la concentration pour obtenir la relation effet versus temps qui permet d'optimiser les schémas posologiques. Le modèle PD correspond le plus souvent à un modèle saturable de type Emax ou équation de Hill, mais des modèles semi-mécanistiques peuvent être développés afin de distinguer les effets bactériostatiques (ou fongistatiques) qui

inhibent la croissance microbienne des bactéricides (ou fongicides) qui stimulent la mort des micro-organismes. [23]

Des modèles PK-PD relativement complexes peuvent aussi être développés afin de prendre en compte les phénomènes que ne reflète pas la CMI, comme des adaptations (par exemple par surexpression de pompes d'efflux) qui se développent en quelques heures après la mise en contact de l'antibiotique et de la bactérie, ou encore afin de prédire l'évolution de l'effet antibiotique lorsqu'il existe deux sous-populations bactériennes, une majoritaire et sensible et l'autre initialement minoritaire mais résistante et pouvant ainsi être sélectionnée lors d'un traitement avec un schéma posologique inapproprié [24,25].

Enfin l'optimisation de la voie d'administration constitue un autre moyen d'améliorer le rapport bénéfice/risque. C'est en particulier le cas de l'administration intrapulmonaire par aérosolisation des antibiotiques pour traiter les infections nosocomiales pulmonaires chez les patients de réanimation. Toutefois plusieurs problèmes demeurent. D'une part les équipements utilisés pour générer l'aérosol varient d'un service à l'autre alors qu'ils ont un effet majeur sur la taille des particules et donc leur distribution intrapulmonaire, ce qui peut induire des problèmes de reproductibilité interservices. De plus en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques certains antibiotiques vont difficilement franchir les barrières biologiques et alors le site d'administration aura sans doute une influence majeure sur le rapport des concentrations intrapulmonaires/systémiques, alors que d'autres vont beaucoup mieux diffuser et la voie d'administration aura alors beaucoup moins d'effet sur ce rapport de concentrations. Mais il n'existe pas à ce jour d'études systématiques visant à définir une classification biopharmaceutique des médicaments administrés par voie intrapulmonaire comme il en existe pour la voie orale [26].

Par ailleurs l'effet de la pathologie infectieuse sur la distribution intrapulmonaire des antibiotiques constitue une autre question peu documentée et les méthodes de détermination des concentrations intrapulmonaires, parmi lesquelles les lavages bronchoalvéolaires, (LBA ou mini-LBA) sont elles-mêmes sujettes à caution.

En conclusion, la multiplicité des modifications physiopathologiques du patient de réanimation auxquelles s'ajoutent les interactions avec les médicaments et les techniques de suppléance utilisées conduit à des modifications pharmacocinétiques majeures. L'importance des variations interindividuelles et des effets contradictoires de certains facteurs plaide en faveur du dosage des antibiotiques lorsque celui-ci est disponible afin d'optimiser le succès thérapeutique.

RÉFÉRENCES

1. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93–9.
2. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998;279:125–9.
3. Forrest A, Ballow CH, Nix DE, Birmingham MC, Schentag JJ. Development of a population pharmacokinetic model and optimal sampling strategies for intravenous ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1065-72.
4. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:521–7.
5. Finfer S, Bellomo R, McEvoy S et al. Effects of baseline serum albumine concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006;333:104
6. Fleck A, Raines G, Hawker F, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1: 781-4
7. Mimoz O, Soreda S, Padoin C, et al. Ceftriaxone pharmacokinetics during iatrogenic hydroxyethylstarch-induced hypoalbuminemia : a model to explore the effects of decreased protein binding capacity on highlybound drugs. *Anesthesiology*2000 **93** : 735- 43.
8. Triginer, C., R. Fernandez, I. Izquierdo, J. Rello, and S. Benito. Gentamicin pharmacokinetic changes related to mechanical ventilation. *DICP* 1989 **23**:923–924.
9. Martin C, Mallet MN, Saux P. Tobramycin dosing in mechanically ventilated patients. Inaccuracy of a “rule of thumb”. *J Antimicrob Chemother* 1988; **22** : 505-11
10. Georges B, Conil JM, Seguin T, Ruiz S, Savin S et al. Populations pharmacokinetics of ceftazidime in intensive care unit patients : influence of glomerular filtration rate, mechanical ventilation, and reason for admission. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009; 53 : 4483-9
11. Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill

- patients. *Anesth Intensive Care* 1993;21:172–3.
12. Gonzalez D, Schmidt S, Derendorf H. Importance of relating efficacy measures to unbound drug concentrations for anti-infective agents. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:274-88
 13. Mouton JW, Theuretzbacher U, Craig WA, Tulkens PM, Derendorf H, Cars O. Tissue concentrations: do we ever learn? *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61:235-7.
 14. Microdialysis in Antibiotic Research. M Zeitlinger, S Marchand, W Couet, A Barth et al. - *Microdialysis in Drug Development*, 2013 – Springer
 15. De Lange EC, Marchand S, van den Berg D, van der Sandt IC, de Boer AG, Delon A, Bouquet S, Couet W. In vitro and in vivo investigations on fluoroquinolones; effects of the P-glycoprotein efflux transporter on brain distribution of sparfloxacin. *Eur J Pharm Sci.* 2000;12:85-93.
 16. Marchand S, Dahyot C, Lamarche I, Mimoz O, Couet W. Microdialysis study of imipenem distribution in skeletal muscle and lung extracellular fluids of noninfected rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2356-61.
 17. Dahyot C, Marchand S, Pessini GL, Pariat C, Debaene B, Couet W, Mimoz O. Microdialysis study of imipenem distribution in skeletal muscle and lung extracellular fluids of *Acinetobacter baumannii*-infected rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2265-7.
 18. Karjagin J, Lefevre S, Oselin K, Kipper K, Marchand S, Tikkerberi A, Starkopf J, Couet W, Sawchuk RJ. Pharmacokinetics of meropenem determined by microdialysis in the peritoneal fluid of patients with severe peritonitis associated with septic shock. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:452-9.
 19. Dahyot C, Marchand S, Bodin M, Debeane B, Mimoz O, Couet W. Application of basic pharmacokinetic concepts to analysis of microdialysis data: illustration with imipenem muscle distribution. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:181-9.
 20. Dahyot-Fizelier C, Lefevre S, Laksiri L, Marchand S, Sawchuk RJ, Couet W, Mimoz O. Kinetics of imipenem distribution into the peritoneal fluid of patients with severe peritonitis studied by microdialysis. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:323-34.
 21. Dahyot-Fizelier C, Frasca D, Grégoire N, Adier C, Mimoz O, Debaene B, Couet W, Marchand S. Microdialysis study of cefotaxime cerebral distribution in patients with acute brain injury. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2738-42.

22. Bulitta JB, Landersdorfer CB, Forrest A, Brown SV, Neely MN, Tsuji BT, Louie A. Relevance of pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling to clinical care of critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011; 12:2044-61
23. Venisse N, Grégoire N, Marliat M, Couet W. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic models of in vitro fungistatic and fungicidal effects against *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52:937-43.
24. Grégoire N, Raheison S, Grignon C, Comets E, Marliat M, Ploy MC, Couet W. Semimechanistic pharmacokinetic-pharmacodynamic model with adaptation development for time-kill experiments of ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2379-84.
25. Chung P, McNamara PJ, Champion JJ, Evans ME. Mechanism-based pharmacodynamic models of fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2957-65.
26. Marchand S, Gobin P, Brillault J, Baptista S, Adier C, Olivier JC, Mimoz O, Couet W. Aerosol therapy with colistin methanesulfonate: a biopharmaceutical issue illustrated in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3702-7.