



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES**

**Stratégie d'antibiothérapie et prévention  
des résistances bactériennes  
en établissement de santé**

**RAPPORT COMPLET**

**Avril 2008**

Haute Autorité de Santé  
Service communication  
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en avril 2008  
© Haute Autorité de Santé – 2008

# Sommaire

<b>Abréviations</b> .....	<b>4</b>
<b>Méthode de travail</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Méthode Consensus formalisé</b> .....	<b>5</b>
1.1 Choix du thème de travail .....	5
1.2 Comité d'organisation (optionnel) .....	5
1.3 Groupe de pilotage.....	5
1.4 Groupe de cotation.....	5
1.5 Rédaction de la première version des recommandations.....	6
1.6 Groupe de lecture (optionnel) .....	6
1.7 Version finale des recommandations .....	6
1.8 Validation par le Collège de la HAS .....	6
1.9 Diffusion .....	6
1.10 Travail interne à la HAS .....	7
<b>2 Recherche documentaire</b> .....	<b>7</b>
2.1 Source d'informations.....	7
2.2 Stratégie de recherche .....	7
<b>Recommandations</b> .....	<b>12</b>
<b>1 Introduction</b> .....	<b>12</b>
<b>2 Dispositions relatives à la prescription des antibiotiques</b> .....	<b>13</b>
2.1 Organisation générale de la prescription des antibiotiques à l'hôpital.....	13
2.2 Modalités de prescriptions destinées à prévenir l'émergence de bactéries résistantes.....	14
2.2.1 Recommandations concernant l'antibiothérapie curative .....	14
2.2.2 Recommandations relatives aux associations d'antibiotiques.....	14
2.2.3 Cycling – Mixing .....	15
2.2.4 Recommandations concernant l'antibioprophylaxie chirurgicale.....	15
<b>3 Rôle des acteurs hospitaliers dans le bon usage des antibiotiques</b> .....	<b>15</b>
3.1 Acteurs institutionnels .....	15
3.1.1 Référent(s) en antibiothérapie.....	17
3.1.2 Correspondants locaux en antibiothérapie .....	18
3.2 Laboratoire de microbiologie.....	18
3.2.1 Aide au diagnostic de l'infection, à l'initiation et au suivi de l'antibiothérapie. ....	18
3.2.2 Surveillance épidémiologique .....	18
3.2.3 Système d'alerte.....	19
3.3 Service de pharmacie.....	19
3.3.1 Gestion, approvisionnement, détention .....	19
3.3.2 Dispensation .....	19
3.3.3 Information .....	19
3.3.4 Évaluation.....	19
3.4 Services cliniques.....	20
<b>4 Information et formation</b> .....	<b>21</b>
<b>5 Perspectives</b> .....	<b>21</b>
<b>Annexe 1. Grilles d'évaluation des pratiques professionnelles</b> .....	<b>23</b>
<b>Tableaux de synthèse de la littérature</b> .....	<b>32</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>84</b>
<b>Participants</b> .....	<b>107</b>

## Abréviations

<b>Abréviation</b>	<b>Libellé</b>
CAI	Commission des anti-infectieux
CLIN	Comité de lutte contre les infections nosocomiales
CME	Commission médicale d'établissement
CMI	Concentration minimale inhibitrice
COMEDIMS	Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles
DESC	Diplôme d'études supérieures complémentaires
ICATB	Indice composite du bon usage des antibiotiques
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
EOHH	Équipe opérationnelle en hygiène hospitalière

## Méthode de travail

### 1 Méthode Consensus formalisé

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. »

La méthode *Consensus formalisé* (CF) est l'une des méthodes utilisées par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations professionnelles. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

#### 1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes de recommandations professionnelles sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

#### 1.2 Comité d'organisation (optionnel)

Un comité d'organisation est réuni par la HAS. Il est composé de représentants des sociétés savantes, des associations professionnelles ou d'usagers, et, le cas échéant, des agences sanitaires et des institutions concernées. Ce comité définit précisément le thème de travail, les questions à traiter, les populations de patients et les professionnels concernés. Il signale les travaux pertinents, notamment les recommandations, existants. Il propose des professionnels susceptibles de participer aux groupes de pilotage, de cotation et de lecture. Ultérieurement, il participe au groupe de lecture, le cas échéant.

#### 1.3 Groupe de pilotage

Un groupe de pilotage est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe, en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour sélectionner, analyser et synthétiser la littérature médicale et scientifique pertinente. Il rédige ensuite l'argumentaire scientifique des recommandations, en définissant le niveau de preuve des études retenues. Ce travail est réalisé sous le contrôle du chef de projet de la HAS et du président. Le groupe de pilotage rédige ensuite une liste de propositions destinée à être soumise au groupe de cotation.

#### 1.4 Groupe de cotation

Un groupe de cotation est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels impliqués au quotidien dans la situation clinique étudiée, sélectionnés selon les mêmes critères que le groupe de pilotage. Les membres du groupe de cotation reçoivent un questionnaire dans lequel ils cotent individuellement chaque proposition émise par le groupe de pilotage, à l'aide

d'une échelle numérique discontinue, en tenant compte du niveau de preuve disponible et de leur expérience pratique (1<sup>re</sup> cotation individuelle). Une réunion du groupe de cotation est organisée sous la direction du chef de projet de la HAS pour présenter et discuter les résultats de cette 1<sup>re</sup> cotation, et pour confronter les expériences professionnelles des participants et les données de la littérature. En fonction des résultats, des modifications ou des précisions peuvent être apportées aux propositions. Aussitôt après cette réunion, il est demandé aux membres du groupe de cotation de coter individuellement les propositions issues de la réunion (2<sup>e</sup> cotation individuelle). Les membres du groupe de cotation qui ne retournent pas leurs cotations individuelles ou qui ne participent pas à la réunion sont exclus du groupe de cotation. Les propositions cotées, les règles de cotation et l'analyse des réponses sont présentées en annexe, ainsi que les résultats des cotations individuelles.

### **1.5 Rédaction de la première version des recommandations**

Au terme du processus de cotation, une première version du texte des recommandations est rédigée par le chef de projet de la HAS à partir des consensus identifiés. Elle est soumise au groupe de pilotage qui en vérifie la cohérence, avant envoi en groupe de lecture.

### **1.6 Groupe de lecture (optionnel)**

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de cotation. Il est consulté par courrier, et donne un avis consultatif sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité, l'applicabilité et l'acceptabilité des recommandations. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de la HAS en charge des recommandations professionnelles (commission *Évaluation des stratégies de santé*).

### **1.7 Version finale des recommandations**

L'argumentaire est modifié ou complété, s'il y a lieu, après analyse critique des articles adressés par le groupe de lecture. Après analyse des commentaires du groupe de lecture, les groupes de pilotage et de cotation rédigent ensemble la version finale des recommandations grâce à des échanges par courriel ou au cours d'une réunion commune, sous la direction du chef de projet de la HAS et du président du groupe de pilotage. Si des recommandations sont modifiées sur le fond, une troisième cotation en réunion est réalisée par le groupe de cotation.

La méthode décrite par la HAS permet, le cas échéant, de ne pas recourir à un groupe de lecture. Les recommandations sont alors rédigées par le chef de projet de la HAS après la seconde cotation du groupe de cotation. Elles sont soumises au groupe de pilotage qui en vérifie la cohérence.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la commission *Évaluation des stratégies de santé*. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

### **1.8 Validation par le Collège de la HAS**

Sur proposition de la commission *Évaluation des stratégies de santé*, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

### **1.9 Diffusion**

La HAS met en ligne sur son site ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

## 1.10 Travail interne à la HAS

Un chef de projet de la HAS assure la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'informations. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

## 2 Recherche documentaire

### 2.1 Source d'informations

#### **Bases de données bibliographiques automatisées :**

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas).

#### **Autres sources :**

- *Cochrane Library* (Royaume-Uni) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis) ;
- HTA Database (*International network of agencies for health technology assessment - INAHTA*) ;
- sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes) ;
- Internet : moteurs de recherche.

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis lors du comité d'organisation avec le chef de projet.

### 2.2 Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou types d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

La recherche documentaire a été réalisée sur la période 1997-2007.



**Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire**

Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nombre de références
	Termes utilisés		
<b>Recommandations</b>		1997 – décembre 2007	M,E : 52
Étape 1	<i>Anti-Bacterial Agents</i> OU <i>Antiinfective Agent</i> OU <i>Anti-Infective Agents</i> OU <i>Antibiotic Therapy</i> [titre, résumé] OU <i>Antibiotic Treatment</i> [titre, résumé] OU <i>Antimicrobial</i> [titre, résumé]		
ET			
Étape 2	<i>Guideline*</i> OU <i>Practice guideline</i> OU <i>Health planning guidelines</i> OU <i>Recommendation</i> [titre] OU <i>Consensus development conferences</i> OU <i>Consensus development conferences, NIH</i> OU <i>Consensus conference</i> [titre, résumé] OU <i>Consensus statement</i> [titre, résumé]		
<b>Méta analyses, Revues de littérature</b>		1997 – décembre 2007	M,E : 51
Étape 1			
ET			
Étape 3	<i>Meta analysis</i> OU <i>Meta analysis</i> [titre] OU <i>Review literature</i> OU <i>Systematic review</i> OU <i>Review effectiveness</i> [titre]		
<b>Antibioprophylaxie : méta-analyses, Revues de littérature</b>		1997 – décembre 2007	M,E : 73
Étape 4	<i>Antibiotic Prophylaxis</i> OU <i>Antibioprophylaxis</i> [titre] OU <i>Antibiotic Prophylaxis</i> [titre]		
ET			
Étape 3	<i>Meta analysis</i> OU <i>Meta analysis</i> [titre] OU <i>Review literature</i> OU <i>Systematic review</i> OU <i>Review effectiveness</i> [titre]		
<b>Politique d'antibiotique : essais contrôlés</b>		1997 – décembre 2007	M,E : 17
Étape 1			
ET			
Étape 5	<i>Organizational Policy</i> OU <i>Policy</i> OU <i>Public Health</i> OU <i>Health Policy</i> OU <i>Health Care Policy</i> OU <i>Health Care Reform</i> OU <i>National Health Programs</i> OU <i>Antibiotic Policy</i> [titre, résumé]		
ET			
Étape 6	<i>Controlled clinical trial</i> OU <i>Randomized controlled trial*</i> OU <i>Single-blind method</i> OU <i>Single blind procedure</i> OU <i>Double-blind method</i> OU <i>Double blind procedure</i> OU <i>Random allocation</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Random*</i> [titre] OU <i>Controlled study</i> OU <i>Major clinical study</i> OU <i>Cross-over studies</i> OU <i>Crossover procedure</i>		
<b>Politique d'antibiotique : études cas-témoin, études de cohorte</b>		1997 – décembre 2007	M,E : 31
Étape 1			
ET			
Étape 5			
ET			
Étape 7	<i>Cohort Studies</i> OU <i>Cohort Analysis</i> OU <i>Longitudinal Study(ies)</i> OU <i>Follow-Up Studies</i> OU <i>Follow Up</i> OU <i>Prospective Study(ies)</i>		
<b>Politique d'antibiotique : essais cliniques</b>		1997 – décembre 2007	M,E : 74
Étape 1			
ET			
Étape 5			
ET			
Étape 8	<i>Clinical trial</i> OU <i>case-control stud*</i> OU <i>retrospective stud*</i> OU <i>comparative study</i> OU <i>versus</i> [titre] <i>compar*</i> [titre]		



<b>Rotation des antibiotiques : essais contrôlés</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 6
Étape 1 ET		
Étape 9 Cycling [titre, résumé] OU Rotation [titre]		
ET		
Étape 6		
<b>Rotation des antibiotiques : études cas-témoin, études de cohorte</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 20
Étape 1 ET		
Étape 9 ET		
Étape 7		
<b>Rotation des antibiotiques : essais cliniques</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 10
Étape 1 ET		
Étape 9 ET		
Étape 8		
<b>Rotation des antibiotiques : études sans niveau de preuve</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 80
Étape 1 ET		
Étape 9		
<b>Durée de traitement : essais contrôlés</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 69
Étape 1 ET		
Étape 10 <i>Drug Administration Schedule</i> OU <i>Days Treatment</i> [titre, résumé] OU <i>Duration</i> [titre]		
ET		
Étape 6		
<b>Durée de traitement : études cas-témoin, études de cohorte</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 34
Étape 1 ET		
Étape 10 ET		
Étape 7		
<b>Durée de traitement : essais cliniques</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 21
Étape 1 ET		
Étape 10 ET		
Étape 8		
<b>Combinaison : essais contrôlés</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 266
Étape 1 ET		
Étape 11 <i>Drug Therapy, Combination</i> OU <i>Drug Combination</i> OU <i>Drug Synergism</i> OU <i>Monotherapy</i> [titre, résumé] OU <i>Combinaison</i> [titre] OU <i>Dual Therapy</i> [titre, résumé]		
ET		

Étape 6 <b>Combinaison : études cas-témoin, études de cohorte</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 96
Étape 1 ET Étape 11 ET Étape 7 <b>Combinaison : essais cliniques</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 205
Étape 1 ET Étape 11 ET Étape 8  <b>Résistance aux antibiotiques : essais contrôlés</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 33
Étape 1 ET Étape 12 <i>Drug Resistance OU Drug Resistance, Bacterial OU Antibiotic Resistance OU Sentinel Surveillance OU Health Survey</i> ET <i>Hospitals OU Hospital OU Hospitals, General OU Hospitalization OU Hospital Mortality OU Hospital Records OU Hospitals, University OU Hospital Management OU Intensive Care Units OU Intensive Care Unit OU Hospitals, Teaching OU Intensive Care OU Hospital*[titre]</i>		
ET Étape 6 <b>Résistance aux antibiotiques : études cas-témoin, études de cohorte</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 156
Étape 1 ET Étape 12 ET Étape 7 <b>Résistance aux antibiotiques : essais cliniques</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 223
Étape 1 ET Étape 12 ET Étape 8  <b>Posologie des antibiotiques : essais contrôlés</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 116
Étape 1 ET Étape 13 <i>Anti-Bacterial Agents/administration and dosage OU Antiinfective Agent/dosage OU Antibiotic Dosage [titre, résumé]</i> ET <i>Hospitals OU Hospital OU Hospitals, General OU Hospitalization OU Hospital Mortality OU Hospital Records OU Hospitals, University OU Hospital Management OU Intensive Care Units OU Intensive Care Unit OU Hospitals, Teaching OU Intensive Care OU Hospital*[titre]</i>		
ET Étape 6		

<b>Posologie des antibiotiques : études cas-témoin, études de cohorte</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 110
Étape 1 ET Étape 13 ET Étape 7		
<b>Posologie des antibiotiques : essais cliniques</b>	1997 – décembre 2007	M,E : 109
Étape 1 ET Étape 13 ET Étape 8		

---

<b>Nombres d'articles référencés</b>	<b>1852</b>
<b>Nombres d'articles analysés</b>	<b>461</b>
<b>Nombres d'articles retenus</b>	<b>93</b>

M : medline, E : embase

# Recommandations

## 1 Introduction

Depuis que les médicaments anti-infectieux sont utilisés, la résistance des micro-organismes (bactéries, champignons, parasites mais également virus) à ces médicaments n'a cessé d'augmenter. Cette évolution a été particulièrement spectaculaire pour les antibiotiques depuis une vingtaine d'années.

La prévalence de la résistance bactérienne aux antibiotiques est préoccupante dans les établissements de soins en France. Le choix d'antibiotiques efficaces y est rendu difficile, voire impossible dans certaines infections à bactéries totalement résistantes aux antibiotiques. Dans le même temps, le nombre des antibiotiques mis à disposition est de plus en plus limité ces dernières années (peu de nouvelles molécules, difficultés d'approvisionnement pour des anciennes molécules). Par ailleurs, cette prévalence de bactéries multirésistantes, et la gravité des infections qu'elles induisent, amènent à prescrire largement les quelques molécules encore actives, souvent les plus récentes et/ou de spectre étendu. La France est d'ailleurs un des plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe. Ces pratiques favorisent l'émergence de nouvelles résistances et de plus, induisent des surcoûts.

La prescription des antibiotiques doit prendre en compte non seulement l'effet recherché sur l'infection des malades traités, mais aussi leurs effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité. Il est ainsi essentiel de retarder l'apparition et/ou l'extension des résistances bactériennes, et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques.

Ces recommandations ont pour objectif le bon usage des antibiotiques, et plus particulièrement de faciliter au sein des établissements de santé la mise en place de stratégies d'antibiothérapie les plus efficaces et permettant de prévenir l'émergence des résistances bactériennes : elles correspondent à l'actualisation des recommandations publiées en 1997 par l'Anaes sur « le bon usage des antibiotiques à l'hôpital ».

Ces recommandations sont fondées sur l'étude de la littérature française et internationale, les dispositions réglementaires actuellement en vigueur et l'avis d'experts. Elles ne comportent pas de « recettes antibiotiques ». Elles contiennent des règles utiles à la prescription, ainsi que les éléments essentiels à une politique antibiotique à l'hôpital. Chaque établissement de soins doit utiliser ces recommandations pour mettre en place une politique antibiotique consensuelle.

Tous les professionnels de santé, y compris les gestionnaires, ont leur part de responsabilité, et donc un rôle dans le bon usage des antibiotiques à l'hôpital.

Ces recommandations précisent :

- les dispositions relatives à la prescription des antibiotiques à l'hôpital ;
- le rôle des acteurs institutionnels, dans le bon usage des antibiotiques à l'hôpital : Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS), Commission des anti-infectieux (CAI) et référents ;
- les rôles des acteurs hospitaliers non institutionnels dans le cadre du bon usage des antibiotiques ;
- les modalités de l'information et de la formation sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital.

Ces recommandations sont accompagnées de référentiels d'évaluation des pratiques professionnelles destinés à faciliter l'appropriation et l'utilisation de ces recommandations dans les établissements de santé.

## 2 Dispositions relatives à la prescription des antibiotiques

### 2.1 Organisation générale de la prescription des antibiotiques à l'hôpital

Ces dispositions sont de nature à favoriser la qualité des prescriptions des antibiotiques.

Les antibiotiques doivent faire l'objet d'une prescription nominative datée et signée lisiblement, mentionnant le nom du malade et la durée prévisionnelle d'administration, et transmise à la pharmacie (arrêté du 31 mars 1999).

Pour des raisons de traçabilité, de surveillance et d'analyse des consommations, l'informatisation de la prescription et de la dispensation est indispensable.

Différentes techniques permettent, surtout quand elles sont associées, d'améliorer le choix initial de l'antibiothérapie :

- rédaction et utilisation, en fonction des types d'infections, de protocoles facilement accessibles issus de recommandations ;
- listes d'antibiotiques réservés à certaines indications et délivrés sur justification écrite (comportant des renseignements cliniques et/ou bactériologiques simples, par exemple l'antibiogramme) ;
- appel à un référent ou validation par ce dernier de la prescription de certains antibiotiques ;
- utilisation de systèmes informatiques d'aide à la prescription des antibiotiques comportant en particulier des aides-mémoires (*reminders*), des liens avec les recommandations, des informations sur les résistances bactériennes, des alertes prenant en compte les protocoles de service et les particularités du patient ; elle permet l'ajustement de l'antibiothérapie (arrêt, désescalade, maintien d'une association, changement d'antibiothérapie ou de modalités d'administration, etc.).

La réévaluation entre la 24<sup>e</sup> heure et la 72<sup>e</sup> heure permet d'apprécier l'évolution clinique, d'obtenir les données microbiologiques, de s'assurer de la preuve ou non d'une infection et de sa nature bactérienne. Cette réévaluation est essentielle au bon usage, en particulier dans le cadre des antibiothérapies probabilistes.

L'ordonnance de la 1<sup>re</sup> antibiothérapie probabiliste d'une infection a une durée limitée à 3-4 jours. La poursuite de l'antibiothérapie nécessite une réévaluation de l'état du patient et de son traitement antibiotique.

La poursuite du traitement est soumise à l'avis d'un médecin sénior (médecin du service, infectiologue ou référent désigné).

Une attention particulière doit être, en effet, portée à la durée utile de l'administration des antibiotiques. Différentes modalités sont envisageables : par exemple, des ordonnances à durée limitée peuvent être utilisées pour certaines indications (3 jours en situation probabiliste, 7 jours pour une indication documentée), ou pour certains antibiotiques (liste établie par la COMEDIMS).

Ces techniques et modalités ont été décrites dans la littérature comme ayant un impact favorable. Cependant, on ne connaît pas celles qui, seules ou en association, sont les plus efficaces. Chaque commission des antibiotiques devra donc déterminer la stratégie paraissant la plus adaptée à la situation locale. Il est, par ailleurs, souhaitable de développer la recherche dans ce domaine.

## 2.2 Modalités de prescriptions destinées à prévenir l'émergence de bactéries résistantes

Les règles d'utilisation des antibiothérapies doivent permettre de limiter l'émergence de bactéries résistantes, non seulement dans le foyer initial mais aussi dans les flores commensales.

### 2.2.1 Recommandations concernant l'antibiothérapie curative

Limiter l'antibiothérapie aux infections, dont l'origine bactérienne est documentée ou probable, et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas.

Respecter des posologies et des modalités d'administration adaptées aux antibiotiques et à la pathologie du patient (voie d'administration, dose de charge, rythme, monodose ou multidose journalière, perfusion continue, etc.) de façon à assurer des concentrations appropriées au site de l'infection. Être très attentif à éviter le sous-dosage qui est une des causes d'échec et le surdosage à l'origine de pathologies iatrogènes. Pour ces raisons, le recours au dosage sérique des antibiotiques est utile pour certaines molécules (glycopeptides, aminosides, voire d'autres antibiotiques).

Préférer pour les antibiotiques à efficacité comparable ceux dont le spectre est le plus étroit (hors patients neutropéniques).

Dans les infections sévères, débiter le traitement le plus rapidement possible après l'hypothèse diagnostique et les prélèvements microbiologiques (notamment antibiothérapie administrée dès la 1<sup>re</sup> heure dans le choc septique).

L'antibiothérapie curative ne dépasse généralement pas une semaine. En effet, beaucoup d'infections ne nécessitent pas une antibiothérapie d'une durée plus longue. Une antibiothérapie prolongée expose à un bénéfice/risque défavorable (résistances bactériennes augmentées, toxicité accrue). De plus, des traitements plus courts ont été validés dans des situations bien définies.

Envisager chaque fois que possible, en fonction des données cliniques, des données microbiologiques et de l'évaluation du malade, une désescalade thérapeutique voire un arrêt du traitement.

### 2.2.2 Recommandations relatives aux associations d'antibiotiques

Une monothérapie antibiotique est suffisante dans la plupart des infections.

Le recours aux associations d'antibiotiques peut avoir pour but d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux en diminuant rapidement l'inoculum bactérien, mais il peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. En conséquence, les prescriptions d'associations doivent être strictement limitées, outre les infections à mycobactéries, à des situations bien définies :

- nécessité d'élargissement du spectre antibactérien : infections sévères et microbiologiquement non documentées ;
- infections à *Pseudomonas aeruginosa* ;
- couple bactéries-antibiotiques à risque d'émergence de résistances :
  - Entérobactéries du groupe 3 (*Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter freundii*, *Providencia*, *Morganella* par exemple) et céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération,
  - *Staphylococcus aureus* et fluoroquinolones, rifampicine, acide fusidique ou fosfomycine,
  - Entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique et fluoroquinolones,



- lors de la réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24<sup>e</sup> heure et la 72<sup>e</sup> heure, le maintien d'une éventuelle association doit être discuté. Habituellement, le maintien d'une association ne doit pas être poursuivi plus de 3 jours, sauf dans de rares situations.

### **2.2.3 Cycling – Mixing**

Malgré l'intérêt théorique de substituer périodiquement à l'échelle d'un hôpital ou d'un service un antibiotique à un autre antibiotique non exposé aux mêmes mécanismes de résistance, il n'existe actuellement pas d'argument suffisant pour préconiser une telle pratique de façon programmée et *a priori*.

En cas d'apparition d'une résistance bactérienne, la restriction temporaire de(s) antibiotique(s) potentiellement incriminé(s) dans l'apparition de la résistance) peut trouver sa place dans un ensemble associant notamment le renforcement des mesures d'hygiène.

### **2.2.4 Recommandations concernant l'antibioprophylaxie chirurgicale**

Disposer de protocoles écrits, facilement accessibles au bloc opératoire, rédigés en concertation avec anesthésistes, chirurgiens, microbiologistes et pharmaciens, validés par le CLIN et la CAI.

Respecter strictement les indications et protocoles validés, évaluer régulièrement leur application,

Respecter les règles d'administration :

- injection intraveineuse 1 heure au maximum avant l'incision cutanée, en pratique lors de la période de l'induction anesthésique ;
- dose de charge double de la dose unitaire standard, réinjection d'une dose standard toutes les deux ½ vies ;
- durée le plus souvent limitée à celle de l'acte opératoire et ne dépassant pas 24 heures.

La présence de drains ou de cathéters ne justifie pas de prolonger l'antibioprophylaxie. Il n'est pas nécessaire de réadministrer des antibiotiques à l'ablation des drains ou de cathéters.

L'antibioprophylaxie par voie orale doit tenir compte des recommandations validées pour chaque situation concernée.

## **3 Rôle des acteurs hospitaliers dans le bon usage des antibiotiques**

Le bon usage des antibiotiques implique de nombreux acteurs et impose une organisation transversale.

L'efficacité d'une politique antibiotique suppose de dégager les moyens humains, matériels et informatiques nécessaires. Cela peut s'inscrire dans une dynamique de contractualisation.

En dehors de l'organisation centrée sur les acteurs institutionnels, trois acteurs se doivent de collaborer autour du bon usage des anti-infectieux : le laboratoire de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques.

### **3.1 Acteurs institutionnels**

La Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS).

Conformément aux dispositions réglementaires, la COMEDIMS est chargée :

- de promouvoir et de veiller au bon usage des médicaments ;



- de mettre en place des enquêtes d'utilisation et un suivi des consommations ;
- d'optimiser les dépenses en médicaments ;
- de favoriser la recherche thérapeutique.

Cette mission, en matière d'antibiothérapie est confiée à une sous-commission (Commission des anti-infectieux).

La Commission des antibiotiques souvent appelée Commission des anti-infectieux (CAI) a en charge principalement la politique des antibiotiques ; ses rôles ont été précisés par la circulaire DHOS/E2-DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002.

Il est essentiel que les établissements se dotent d'une CAI, chargée d'impulser et de coordonner des actions en matière de bon usage des antibiotiques, en association avec le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et la COMEDIMS.

La CAI se réunit au moins 3 fois par an.

La composition de la commission repose sur des critères de compétence dans le domaine de l'antibiothérapie et de représentativité des spécialités fortement concernées par la prescription d'anti-infectieux ou l'acquisition de résistances bactériennes : maladies infectieuses, réanimation, médecine d'urgence, onco-hématologie, anesthésie, chirurgie, médecine interne, pneumologie, gériatrie, pédiatrie, etc.

En plus des cliniciens concernés, en font partie les praticiens compétents en antibiothérapie, et notamment un pharmacien chargé de la dispensation des antibiotiques, un biologiste/microbiologiste, un membre de l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH). Le CLIN et la COMEDIMS y sont représentés.

Lorsque l'importance des activités médicales de l'établissement ne justifie pas la constitution d'une commission des antibiotiques, ou en l'absence de praticiens qualifiés en antibiothérapie, l'établissement considéré charge le CLIN et la COMEDIMS d'étudier tout rapprochement interne ou externe, y compris avec un autre établissement de santé disposant d'une telle commission.

La CAI a un rôle transversal au niveau de l'établissement et a une mission de mise en œuvre dans les services cliniques des bonnes pratiques en antibiothérapie.

La commission coordonne les actions en matière de bon usage des antibiotiques dans l'établissement de santé, en relation avec la COMEDIMS et le CLIN, notamment les actions à mettre en œuvre en priorité. La CAI doit être consultée par la COMEDIMS, et est chargée d'élaborer et de présenter à la COMEDIMS ses propositions motivées et argumentées.

Les principales actions à mettre en œuvre sont :

- valider la liste des antibiotiques utilisables dans l'hôpital et la réactualiser au moins une fois par an ;
- établir la liste des antibiotiques à distribution contrôlée et proposer les modalités de cette distribution ; les modalités de ce contrôle sont intégrées dans le système d'information de l'établissement et sont validées par la Commission médicale d'établissement (CME)/Conférence médicale ;
- rédiger et/ou valider et diffuser des recommandations faisant l'objet d'un consensus des professionnels de santé concernés ;
- participer à l'élaboration, la mise en place et l'évaluation des protocoles d'antibiothérapie dans les services cliniques. La CAI définit les services cliniques et les situations où la rédaction de protocoles est prioritaire, s'assure de leur réalisation et de leur actualisation, et les valide en accord avec les praticiens des services concernés ;

- organiser avec les services cliniques concernés par l'antibiothérapie, des audits de prescription prenant en compte la conformité aux protocoles locaux validés et le caractère approprié des prescriptions en fonction des données microbiologiques ;
- coordonner avec la COMEDIMS la diffusion régulière par la pharmacie des informations relatives aux consommations, aux coûts et aux nouveaux antibiotiques approuvés ;
- examiner avec le CLIN la consommation antibiotique au regard de la nature des activités médicales et des résistances bactériennes.

Les actions de la CAI font l'objet d'un rapport annuel présenté à la CME/Conférence médicale.

### **3.1.1 Référent(s) en antibiothérapie**

Le(s) référent(s) sont des praticiens désignés afin d'aider les prescripteurs dans l'indication, le choix et la conduite de la meilleure antibiothérapie, et afin de participer aux actions de formation et d'évaluation.

Le référent est un praticien formé à l'antibiothérapie, au mieux titulaire du DESC de Pathologie infectieuse et tropicale. À défaut, il sera titulaire, au minimum, d'un diplôme d'université formateur en antibiothérapie ou aura une compétence reconnue attestée par une expérience clinique et éventuellement des publications scientifiques dans le domaine.

Il est désigné par le directeur de l'établissement sur proposition de la CME.

La reconnaissance de la compétence de ce praticien, par l'ensemble des prescripteurs, est un élément important de l'acceptabilité des conseils en matière d'antibiothérapie.

Le référent assure la promotion sur le terrain des actions de bon usage définies par la CAI. Ceci nécessite une étroite collaboration avec le(s) pharmacien(s), le(s) biologiste(s)/microbiologiste(s) et les hygiénistes. Ces praticiens peuvent jouer un rôle de conseil dans leurs domaines de compétences. La synergie existant au sein de cette équipe est garant de réussite de ce plan.

Le référent est membre de la CAI.

Le référent intervient comme conseil sur le bon usage des antibiotiques pour l'ensemble de l'hôpital, lorsque son avis est sollicité par les prescripteurs. Le médecin en charge du patient reste responsable de la prescription, le référent intervenant comme consultant auprès de celui-ci. Le référent peut également intervenir sur des alertes générées par la CAI ou par la pharmacie, par le biologiste/microbiologiste ou par l'équipe opérationnelle en hygiène hospitalière (EOHH).

Il organise, avec la CAI et les correspondants en antibiothérapie des services, des actions de formation sur le bon usage des antibiotiques pour les personnels médicaux (en particulier les internes au début de chaque semestre) et paramédicaux.

Il aide à des actions d'évaluations (audits de pratiques) et de recherche clinique en collaboration avec les services cliniques, les services de pharmacie et de microbiologie médicale et l'équipe opérationnelle en hygiène hospitalière.

Le référent a une activité totale ou partielle, dédiée dans un établissement ou une activité partagée selon la taille de l'établissement. Dans les gros établissements, il peut y avoir plusieurs praticiens référents ; le regroupement et le fonctionnement en réseau sont à favoriser pour les petits établissements.

### **3.1.2 Correspondants locaux en antibiothérapie**

Chaque service ou pôle doit désigner en son sein le(s) correspondant(s) locaux, interlocuteurs de la CAI pour faciliter la mise en œuvre des bonnes pratiques en antibiothérapie au sein des services. Il peut s'agir du référent hygiène du service ou pôle.

## **3.2 Laboratoire de microbiologie**

Chaque hôpital doit bénéficier des services d'un laboratoire de microbiologie ou au moins d'un biologiste qualifié en bactériologie.

Des procédures internes et externes de contrôle de qualité des techniques de détection des résistances bactériennes sont mises en place.

L'implantation d'un système d'information médicale au sein de ces laboratoires est indispensable. Elle doit permettre le rendu immédiat des résultats microbiologiques dans les services cliniques, la gestion des dossiers patients, et la surveillance épidémiologique.

### **3.2.1 Aide au diagnostic de l'infection, à l'initiation et au suivi de l'antibiothérapie.**

Le laboratoire de microbiologie définit avec les services concernés la nature et la qualité de tous les prélèvements microbiologiques nécessaires avant de mettre en place une antibiothérapie empirique.

Tout effort d'organisation et de prise en charge technique des prélèvements permettant de réduire le délai entre leur réalisation et l'identification des bactéries et de leur sensibilité aux antibiotiques doit être favorisé, afin d'aider à réduire le délai entre le prélèvement et l'administration d'une antibiothérapie adéquate.

Le résultat des antibiogrammes est rendu après lecture interprétative. Dans certains cas, la détermination des CMI des antibiotiques est une information qui peut être utile à la détermination des posologies afin d'obtenir des concentrations sériques satisfaisantes.

Dans le cadre de programmes de contrôle de l'utilisation des antibiotiques, sur proposition de la CAI et en liaison étroite avec la pharmacie, les résultats des antibiogrammes rendus aux cliniciens pourraient ne mentionner que certains antibiotiques (antibiogrammes restreints). Les résultats des tests de sensibilité aux autres antibiotiques seraient disponibles sur demande.

Le laboratoire de microbiologie met en place les procédures et les moyens qui permettent de s'assurer que les résultats des analyses microbiologiques sont transmis aux cliniciens dès que disponibles.

### **3.2.2 Surveillance épidémiologique**

Des informations relatives à l'écologie locale (globale et par service) et aux résistances des principales espèces bactériennes aux principaux antibiotiques considérés comme des indicateurs pertinents doivent être régulièrement produites (au moins 1 fois/an). Il importe de produire des indicateurs adaptés à la surveillance épidémiologique, par exemple le nombre d'isolats de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) pour 1 000 jours d'hospitalisation.

Les mêmes indicateurs peuvent être utilisés pour d'autres bactéries résistantes en fonction de la situation épidémiologique locale (entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu, *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime).

Les données épidémiologiques devraient au mieux être interprétées en fonction de la date d'admission et de la durée d'hospitalisation, afin d'aider à identifier les cas acquis ou importés au sein d'un service ou d'un établissement avec l'aide de l'EOHH. Le choix de systèmes d'information compatibles entre eux doit le permettre.

Ces informations sont adressées au CLIN, à la CAI et aux services cliniques.

Les données épidémiologiques doivent être présentées et interprétées au niveau de la CAI et du CLIN.

### **3.2.3 Système d'alerte**

Il est important de développer un système opérationnel d'alerte capable de prévenir les services cliniques en cas de profil de résistance particulier, et de mettre en place les mesures nécessaires (isolement, adaptation de l'antibiothérapie). Le laboratoire de microbiologie doit mettre en place les moyens permettant de déceler précocement la survenue d'un phénomène épidémique et l'apparition d'un nouveau phénotype de résistance.

Toutes ces actions sont menées en collaboration étroite avec l'EOHH.

Toutes ces missions imposent une informatisation des laboratoires de microbiologie.

## **3.3 Service de pharmacie**

Les missions des pharmacies à usage intérieur des établissements de santé sur le médicament sont définies par la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 modifiée.

### **3.3.1 Gestion, approvisionnement, détention**

La pharmacie achète et met à disposition des prescripteurs les antibiotiques admis par la COMEDIMS en concertation avec le CLIN. Elle détient en permanence les antibiotiques définis comme indispensables, et s'approvisionne dans des délais compatibles avec la sécurité des patients en produits d'utilisation plus ponctuelle. Elle veille à ce que la continuité des traitements soit assurée.

### **3.3.2 Dispensation**

Les antibiotiques administrés par voie systémique appartiennent au registre des substances vénéneuses et doivent être prescrits sur ordonnance nominative. Le pharmacien les dispense après « analyse pharmaceutique de l'ordonnance » (identification du patient et du prescripteur, posologie et rythme d'administration, etc.). Pour les antibiotiques, le pharmacien devra pouvoir disposer d'un système d'information permettant de s'assurer de la conformité de la prescription avec les recommandations de la CAI. En cas de non-conformité, le prescripteur doit être contacté ; l'avis du référent doit être sollicité si nécessaire.

### **3.3.3 Information**

En liaison avec la COMEDIMS et le CLIN, la pharmacie doit fournir et actualiser la liste des antibiotiques disponibles, les recommandations de bonnes pratiques d'administration et les coûts de traitement journalier. Certaines de ces informations doivent être accessibles au prescripteur, notamment au moment du choix de l'antibiotique (par le biais d'ordonnances renseignées, de *reminders* par exemple).

### **3.3.4 Évaluation**

La pharmacie à usage intérieur a des missions d'évaluation (pharmaco-épidémiologique, pharmaco-économique, et de pharmacovigilance) et d'aide à la prescription (art. L. 5126-5 de la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 modifiée).



L'évaluation des pratiques de prescription, les actions visant à promouvoir le bon usage des antibiotiques s'intègrent dans ces missions.

Dans ce cadre, la mise en œuvre d'un système d'information permettant le suivi et l'analyse des consommations d'antibiotiques est un objectif prioritaire.

Ce système doit permettre de fournir de façon régulière et périodique (au moins annuelle) à la COMEDIMS, au CLIN, à la CAI, à la CME, aux services cliniques et aux pôles des données :

- exprimées non seulement en coûts, mais aussi en doses définies journalières (DDJ/1 000 jours d'hospitalisation) (circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2/2006/139 du 23 mars 2006) ;
- en distinguant les principaux types d'activité médicale ou centres de responsabilité (en particulier réanimation, blocs opératoires, etc.).

L'établissement doit disposer d'un système d'information permettant à la pharmacie de réaliser :

- la validation pharmaceutique des prescriptions nominatives de tous les médicaments, dont les antibiotiques ;
- la transmission de tout avis nécessaire à la qualité de l'administration et à l'optimisation du traitement ;
- la traçabilité des unités non administrées.

Ce système d'information, mais aussi la gestion des ordonnances et de la dispensation nominative des antibiotiques, et le conseil pharmaceutique impliquent des moyens appropriés, en particulier informatiques et humains (pharmaciens cliniques), des services de pharmacie hospitalière.

### **3.4 Services cliniques**

L'élaboration de recommandations adaptées aux situations cliniques les plus fréquentes ou induisant l'emploi d'antibiotiques à large spectre (et en particulier des produits les plus récents et/ou qu'il convient de préserver) est nécessaire. Ces recommandations doivent être formulées sous forme de protocoles écrits. De tels protocoles sont indispensables au minimum dans les services fortement utilisateurs d'antibiotiques (par exemple chirurgie et hématologie), les unités de soins faisant appel à de nombreux prescripteurs (urgences en particulier), les services à risque élevé de résistance bactérienne (réanimation, long et moyen séjours) et pour les antibiotiques à usage topique destinés à prévenir ou traiter les colonisations.

Ces protocoles doivent être approuvés par la CAI, et leur observance doit faire l'objet d'évaluations périodiques.

L'élaboration de protocoles spécifiques, la mise en œuvre de recommandations générales, l'analyse et la valorisation des données de surveillance issues de la pharmacie et du laboratoire de microbiologie, l'actualisation et la diffusion des connaissances seraient grandement facilitées et optimisées par la désignation de correspondants locaux en antibiothérapie dans les services cliniques, et en particulier dans les secteurs de soins les plus concernés par la résistance bactérienne.

La prescription initiale et sa réévaluation doivent être inscrites dans le dossier du patient. Les informations concernant l'antibiothérapie doivent être écrites dans la lettre de sortie du patient.

L'équipe soignante doit veiller à l'administration effective, à la précocité, aux modalités d'administration et à la traçabilité des antibiotiques prescrits.

Les échecs d'une antibiothérapie doivent faire l'objet d'une analyse.

## 4 Information et formation

Ce sont des aspects essentiels pour un bon usage des antibiotiques à l'hôpital.

**Les informations produites par les laboratoires de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques doivent être connectées.** Ceci permet d'optimiser la prise en charge des patients infectés, de surveiller l'incidence de la résistance et d'en analyser les éventuels facteurs favorisants et les conséquences.

Certaines informations concernant les coûts journaliers de traitement, les posologies habituelles pourraient utilement figurer sur les documents fournis par le laboratoire de microbiologie et/ou la pharmacie ou figurer sur le système d'information.

La CAI doit présenter une synthèse de ces informations à la CME, au moins une fois par an, et veiller à ce qu'une information régulière soit délivrée à l'ensemble des acteurs.

**Les programmes de formation des professionnels de santé doivent :**

- promouvoir au niveau de la formation initiale et continue les enseignements sur l'épidémiologie, la surveillance et les moyens de la maîtrise de la résistance bactérienne ;
- assurer une information sur l'épidémiologie locale et la politique antibiotique de l'établissement à chaque professionnel de santé présent dans l'hôpital (particulièrement à son arrivée).

Cette formation se situe à plusieurs niveaux :

- enseignement sur la prescription des antibiotiques et la résistance bactérienne délivrée aux étudiants en médecine et en pharmacie, aux infirmières, mais aussi aux autres professionnels (administration, responsables des soins infirmiers) ;
- formation des internes au début de chaque semestre (peut-être combinée avec celle sur la prévention de l'infection nosocomiale) et remise à cette occasion de documents sélectionnés ;
- formation des prescripteurs centrée sur leurs pratiques ;
- formation continue adaptée des correspondants locaux en antibiothérapie des services cliniques ;
- incitation des établissements à mettre en place des actions d'évaluation des pratiques permettant de s'assurer de l'efficacité des formations réalisées ;
- relais au sein des établissements (rôle de la CAI) des campagnes nationales ou régionales de sensibilisation au bon usage des antibiotiques.

Les firmes pharmaceutiques jouent un rôle important dans l'information relative aux antibiotiques ; la COMEDIMS et la CAI doivent s'assurer que cette information est conforme avec la charte de la visite médicale, et en accord avec les recommandations nationales et les actions de l'hôpital. Différentes formules sont envisageables, en particulier en privilégiant des réunions des membres de la CAI où sont invités les représentants des firmes pharmaceutiques concernées et les correspondants des services cliniques.

La réalisation et la communication des résultats d'enquêtes sur les pratiques en antibiothérapie, d'audits cliniques, le suivi de consommation d'antibiotiques contribuent à améliorer la qualité de la prise en charge des infections bactériennes.

## 5 Perspectives

Ces recommandations ont été élaborées sur la base des connaissances actuelles, après analyse de la littérature disponible et concertation entre professionnels. Il apparaît que de nombreux problèmes restent à résoudre. En particulier, l'efficacité de certaines stratégies doit être évaluée correctement. Il est donc indispensable que des protocoles rigoureux et pertinents soient consacrés à ce type de recherche. Une meilleure connaissance nationale

des consommations d'antibiotiques, l'impact des politiques d'utilisation des antibiotiques, y compris l'alternance des antibiotiques sur la résistance bactérienne, et la détection précoce des nouvelles résistances devraient faire l'objet de travaux prioritaires.

Il faut encourager la coordination nationale des structures institutionnelles en charge de la surveillance des résistances bactériennes, de la consommation et du suivi du bon usage des antibiotiques. L'ensemble des professionnels et des institutions et sociétés savantes concernées par le bon usage des antibiotiques doivent se coordonner, et se donner les moyens de mettre en place et de suivre une véritable politique antibiotique à l'hôpital.

Les établissements doivent par ailleurs s'approprier et valoriser les outils existants mis à leur disposition, qui leur permettent de mettre en œuvre dès maintenant une politique antibiotique locale tenant compte des recommandations existantes et de l'écologie locale. L'harmonisation de ces outils permettra une comparaison pertinente et une amélioration de l'usage des antibiotiques au niveau local, régional, national et international.



## Annexe 1. Grilles d'évaluation des pratiques professionnelles

### Le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé

Tableau 1. Objectif : assurer une prescription des antibiotiques conforme aux bonnes pratiques						
N°	Critères	Source	Oui	Non	NA	Commentaires
1	La prescription d'un antibiotique est nominative, datée et signée, mentionnant le nom du malade	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2	La prescription initiale de l'antibiothérapie est inscrite dans le dossier patient	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3	La réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24 <sup>e</sup> heure et la 72 <sup>e</sup> heure est inscrite dans le dossier patient	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4	La poursuite de l'antibiothérapie au-delà de 3-4 jours a été soumise à l'avis d'un médecin sénior	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
5	La poursuite d'une antibiothérapie probabiliste au-delà de 3-4 jours est motivée	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
6	La durée d'une antibiothérapie ne dépasse pas une semaine sans justification		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

DP : dossier patient

<b>Tableau 2. Objectif : assurer une antibiothérapie curative conforme aux bonnes pratiques</b>						
<b>N°</b>	<b>Critères</b>	<b>Source</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>NA</b>	<b>Commentaires</b>
1	L'origine bactérienne documentée ou probable de l'infection est identifiable dans le dossier	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2	L'antibiothérapie prescrite est conforme au protocole utilisé dans le service ou aux recommandations de la spécialité	DP Ordonnance nominative Protocoles antibiotiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
3	L'antibiothérapie tient compte des résultats microbiologiques	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4	Si l'hypothèse diagnostique à l'admission est celle de choc septique, l'antibiothérapie est débutée dans la 1 <sup>re</sup> heure après le début du choc septique	DP Feuille de surveillance journalière	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5	Si lors de la réévaluation à la 48 <sup>e</sup> heure-72 <sup>e</sup> heure, la poursuite de l'antibiothérapie est décidée, la durée prévisionnelle de l'antibiothérapie est précisée	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
6	La durée d'une antibiothérapie ne dépasse pas une semaine sans justification	Ordonnance DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	En cas d'association d'antibiotiques, la prolongation de cette association au-delà de 3 jours est justifiée dans le dossier	DP Feuille de surveillance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
8	Lorsqu'une désescalade est possible, elle a été réalisée	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
9	Lorsqu'une désescalade est possible et n'a pas été réalisée, la justification de la décision est précisée	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

DP : dossier patient

<b>Tableau 3. Objectif : mettre en place une bonne organisation générale de la prescription antibiotique à l'hôpital : la CAI</b>						
<b>N°</b>	<b>Critères</b>	<b>Source</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>NA</b>	<b>Commentaires</b>
1	Il existe une CAI dans l'établissement ou l'établissement fait partie d'un réseau	Rapport d'activité de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
2	La CAI s'est réunie au moins 3 fois dans l'année civile écoulée	Rapport d'activité de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
3	Le CLIN et la COMEDIMS sont représentés dans la CAI	Composition de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4	La CAI est consultée par la COMEDIMS	Compte-rendu CAI et COMEDIMS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
5	Il existe une liste des anti-infectieux disponibles dans l'établissement établie par la CAI et validée par la COMEDIMS	Liste des antibiotiques disponibles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
6	Il existe une liste des antibiotiques à distribution contrôlée	Liste des antibiotiques à distribution contrôlée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
7	Les modalités de contrôle de la dispensation de ces antibiotiques sont connues	Document interne CAI/pharmacie/labo de microbiologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

CAI : Commission des anti-infectieux/Commission des antibiotiques.

CLIN : Comité de lutte contre les infections nosocomiales.

COMEDIMS : Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles.

ICATB : indice composite du bon usage des antibiotiques.

<b>Tableau 4. Objectif : place des référents et des correspondants locaux en antibiothérapie</b>						
<b>N°</b>	<b>Critères</b>	<b>Source</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>NA</b>	<b>Commentaires</b>
1	L'établissement dispose d'au moins un référent en antibiothérapie	Rapport de la CAI/CME	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
2	Le(s) référent(s) en antibiothérapie sont membre(s) de la CAI	Rapport de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3	Le(s) référent(s) a(ont) une activité totale ou partielle dédiée	Rapport de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4	Il existe des correspondants locaux connus de la CAI dans chaque service ou pôle	Rapport de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

CAI : Commission des anti-infectieux/Commission des antibiotiques.

CME : Commission médicale d'établissement.

<b>Tableau 5. Objectif : s'assurer que le laboratoire de microbiologie joue son rôle dans le bon usage des antibiotiques</b>						
<b>N°</b>	<b>Critères</b>	<b>Source</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>NA</b>	<b>Commentaires</b>
1	Des procédures internes de contrôle de qualité des techniques de détection des résistances bactériennes sont mises en place au sein du laboratoire de microbiologie	Document interne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2	Des procédures externes de contrôle de qualité des techniques de détection des résistances bactériennes sont mises en place au sein du laboratoire de microbiologie	Document interne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3	Le système informatique implanté au sein du laboratoire de microbiologie permet une surveillance épidémiologique	Résultats de surveillance épidémiologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4	Le laboratoire de microbiologie dispose d'un système opérationnel d'alerte capable de prévenir l'EOHH et les services cliniques, en cas de phénomène épidémique et de profil de résistances particulier (avec définition de seuils d'alerte)	Document interne de procédure et de traçabilité des alertes (logiciel informatique)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
5	Il existe un échange permanent de données entre la pharmacie et le laboratoire de microbiologie permettant le suivi des antibiotiques à dispensation contrôlée	Document interne Laboratoire de microbiologie et Pharmacie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
6	Les données de la surveillance de la résistance des principales bactéries sont présentées à la CAI et au CLIN au moins une fois par an	Document de surveillance de la résistance transmis à la CAI et au CLIN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
7	Les données de la surveillance de la résistance des principales bactéries sont transmises aux services cliniques au moins une fois par an	Document de surveillance de la résistance transmis aux services cliniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

CAI : Commission des anti-infectieux/Commission des antibiotiques.

CLIN : Comité de lutte contre les infections nosocomiales.

EOHH : Équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière.

<b>Tableau 6. Objectif : s'assurer que la pharmacie à usage intérieur joue son rôle dans le bon usage des antibiotiques</b>						
<b>N°</b>	<b>Critères</b>	<b>Source</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>NA</b>	<b>Commentaires</b>
1	L'organisation de la pharmacie doit permettre d'assurer en permanence la mise à disposition aux prescripteurs des antibiotiques admis par la COMEDIMS/la CAI/le CLIN	Document interne à la pharmacie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2	La traçabilité des unités d'antibiotiques délivrées et non administrées est assurée	Document commun pharmacie-services cliniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3	La pharmacie valide les prescriptions nominatives des antibiotiques, par au moins l'identification du patient, l'identification du prescripteur et la date de la prescription	Document interne à la pharmacie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4	Pour les antibiotiques à dispensation contrôlée, la pharmacie dispose d'une procédure interne de vérification de la conformité de la prescription antibiotique avec les recommandations de la CAI, voire avec l'avis du référent	Document interne à la pharmacie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
5	Il existe un système d'information notamment accessible aux professionnels de santé de l'établissement, sur la liste actualisée des antibiotiques disponibles à la pharmacie, avec des recommandations de bonnes pratiques d'administration et les coûts de traitement journalier	Document interne à la pharmacie Système/réseau informatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
6	Les consommations des antibiotiques sont exprimées sous forme de DDJ/1 000 journées d'hospitalisation	compte-rendu des données de consommation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2/2006/139 Présent dans ICATB
7	Les données sur le suivi et l'analyse des consommations des antibiotiques, selon les principaux types d'activités médicales ou centres de responsabilité de l'établissement de santé, sont transmises au moins une fois par an à la COMEDIMS, au CLIN, à la CAI, à la CME, aux services cliniques et aux pôles	Document interne à la pharmacie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
8	Les données de consommation des antibiotiques sont présentées à la CAI et au CLIN au moins une fois par an	Document transmis à la CAI et au CLIN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

9	Les données des consommations des antibiotiques sont transmises aux services cliniques au moins une fois par an	Document transmis aux services cliniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
---	---	--	--------------------------	--------------------------	--	--

COMEDIMS : Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles.

CAI : Commission des anti-infectieux/Commission des antibiotiques.

CLIN : Comité de lutte contre les infections nosocomiales.

CME : Commission médicale d'établissement.

DDJ : dose définie journalière



<b>Tableau 7. Objectif : organiser les acteurs hospitaliers dans le bon usage des antibiotiques : les services cliniques</b>						
<b>N°</b>	<b>Critères</b>	<b>Source</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>NA</b>	<b>Commentaires</b>
1	Il existe des protocoles écrits (papier, intranet) d'antibiothérapie dans les principales situations cliniques tenant compte des résistances locales : protocole de l'établissement ; protocoles spécifiques de services médicaux, services chirurgicaux, urgences, long et moyen séjour	Protocoles de services, intranet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
2	Il existe des protocoles écrits (papier, intranet) de modalités d'administration des antibiotiques	Protocoles de service, intranet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3	Les protocoles écrits sont validés par la CAI	Rapport d'activité de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
4	Il existe des audits de conformité (avec restitution des résultats) aux protocoles écrits (papier, intranet) d'antibiothérapie	Rapport d'activité de la CAI ou rapport d'audit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
5	Il existe des correspondants locaux connus de la CAI dans chaque service clinique ou pôle	Rapport d'activité de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
6	La traçabilité des unités d'antibiotiques délivrées et non administrées est assurée	Document commun pharmacie-services cliniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

CAI : Commission des anti-infectieux/Commission des antibiotiques.

<b>Tableau 8. Objectif : Information et formation</b>						
<b>N°</b>	<b>Critères</b>	<b>Source</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>NA</b>	<b>Commentaires</b>
1	Il existe une procédure d'informations des nouveaux prescripteurs sur le bon usage des antibiotiques	Document de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
2	Il existe des protocoles écrits (papier, intranet) d'antibiothérapie dans les principales situations cliniques tenant compte des résistances locales : protocole de l'établissement ; protocoles spécifiques de services médicaux, services chirurgicaux, urgences, long et moyen séjour	Document interne, système intranet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
3	En cas d'introduction d'un nouvel antibiotique dans l'établissement, des rencontres avec des représentants de l'industrie pharmaceutique ont lieu au sein de la CAI	Document interne de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4	Au cours de l'année écoulée, il a été réalisé au moins une enquête de pratique ou un audit sur le bon usage des antibiotiques, et les résultats de ces interventions ont fait l'objet d'une communication	Document interne Rapport de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB

CAI : Commission des anti-infectieux/Commission des antibiotiques.

## Tableaux de synthèse de la littérature

Abréviations utilisées dans les tableaux de synthèse :

AB/ATB	Antibiotique(s)
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BGN	Bacille à Gram négatif
BMR	Bactérie(s) multirésistante(s)
BL	Bêtalactamine
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
cefta	Ceftazidime
cipro	Ciprofloxacine
clavu	Acide clavulanique
CPM	Colite pseudomembraneuse
C3G	Céphalosporine de 3 <sup>e</sup> génération
DDJ	Dose définie journalière
E BLSE	Entérobactérie productrice d'une bêtalactamase à spectre étendu
ETP	Équivalent temps plein
FQ	Fluoroquinolones
genta	Gentamicine
G $\ominus$	Gram négatif
G $\oplus$	Gram positif
IV	Intraveineux
KTC	Cathéter veineux central
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
ns	Non significatif
OR	Odd-ratio
PAC	Pneumonie aiguë communautaire
pipéra	Pipéracilline
R	Résistant(s)
RCT	Essai contrôlé randomisé
RR	Risque relatif
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SCN	Staphylocoque à coagulase négative
tazo	Tazocilline

ticar	Ticarcilline
univ	Universitaire
VAP	Pneumonie acquise sous ventilation mécanique
VRE	Entérocoque résistant à la vancomycine
↗	Augmentation
↘	Diminution

Pour la rédaction de ce document, 485 articles ont été analysés. 93 ont été retenus (1-93) et détaillés dans les tableaux ci dessous et 368 ont été analysés mais n'ont pas été retenus (94-461)

**Tableau 1. Politiques antibiotiques – Revues systématiques (depuis 1997)**

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Nbre d'études	Type intervention	Résultats en termes d'amélioration des prescriptions
<b>Davey, 2005 (18)</b>	66 études en médecine hospitalière  17 RCT ou études contrôlées non randomisées 6 études avant-après avec groupe contrôle contemporain 43 séries chronologiques	Éducation n = 29 Restriction n = 27 Mixte n = 7 Organisationnelle n = 3	- 6 études : ↗ traitement AB ↳ 5 avec amélioration signif du choix de l'AB ↳ 1 avec amélioration clinique significative  - 57 études : ↘ traitement AB ↳ 47 avec analyse du choix de l'AB : amélioration signif dans 81 % des cas (n = 38) ↳ 16 avec résultats microbio : amélioration signif dans 75 % des cas (n = 12) ↳ 9 avec résultats cliniques : défavorables 22 % (n = 2) favorables 33 % (n = 3) variables selon les AB 45 % (n = 4)
<b>Davey, 2006 (19)</b>	16 études d'intervention dont 13 séries chronologiques, 2 RCT et une étude contrôlée non randomisée  hôpital  critère de jugement microbiologique	Restriction n = 15  Éducation n = 1	↳ Résultats bactériologiques globaux : • 4 résultats montrent les relations entre prescriptions AB & modifications des résultats bactériologiques après action • 8 études moins convaincantes : * 2 résultats sans changement significatif en termes de prescription dans les cas de CPM à <i>C. difficile</i> * 6 avec modifications bactériologiques sans lien avec les prescriptions AB • 4 résultats négatifs ↳ CPM à <i>C.difficile</i> (n = 5) : prescription préalable de clindamycine ou de céphalosporines. Diminution des prescriptions = réduction moyenne immédiate de 15 cas de CPM/trimestre (6-26) et de réduction moyenne prolongée de 3,2 cas de CPM/trimestre (1-6) ↳ Infections à BGN multirésistant (n = 10) : Résultats peu interprétables Études des colonisations ou des infections ↳ VRE & SARM (n = 3) : Résultats discordants entre la restriction de l'utilisation des C <sub>3</sub> G & impact sur les VRE & SAMR

<b>Steiman, 2006 (86)</b>	26 études rapportant 33 essais (13 RCT) Analyse par test U de Mann-Whitney  Médecine ambulatoire et hôpital	Éducation « active » n = 20 Audit avec <i>feedback</i> n = 12	Globalement : +10,6 % (3,4 à 18,2 %) Éducation seule +13,9 % (8,6 à 21,6 %) Audit- <i>feedback</i> +3,4 % (1,8 à 9,7 %) si petit groupe (n ≤ 169) +18,6 % (13,9 à 22,7 %)
-------------------------------	--	--	--



**Tableau 2. Antibiothérapie à l'hôpital – Effets des interventions éducationnelles sur la prescription des antibiotiques**

Études publiées depuis 1997 de type :

- étude avant-après avec groupe contrôle contemporain,

- ou série chronologique,

- ou essai contrôlé randomisé (RCT)

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Type d'étude	Type intervention	Résultats en termes d'amélioration des prescriptions
<b>Arnold, 2006 (2)</b>	Série chronologique  Centre médical de vétérans 110 lits  2 807 traitement AB	Recommandations locales concernant 11 antibiotiques diffusées par équipe multidisciplinaire en antibiothérapie (infectiologue, pharmacien, microbiologiste et hygiéniste)  Période contrôle : analyse des prescriptions sans <i>feedback</i>  Période d'intervention : audits avec <i>feedback</i> (sélection des AB ciblés, passage à la forme orale, arrêt du traitement AB, % de patients avec une infection/colonisation à SAMR) Rapports hebdomadaires sur la conformité avec les recommandations et l'acceptation des prescripteurs Tous les 4 mois : rapport spécifique à chaque comité de l'hôpital Lettre mensuelle, comportant des informations sur les résultats du <i>feedback</i> et des sujets sur les maladies infectieuses, postée à tous les médecins au sein de l'hôpital	<ul style="list-style-type: none"> <li>conformité avec les recommandations locales : <ul style="list-style-type: none"> <li>avant la diffusion des recommandations : période contrôle 70 % vs période intervention 74 % (p = 0,025)</li> <li>après la diffusion des recommandations : période contrôle 90 % vs période intervention 93 % (p ≤ 0,01)</li> </ul> </li> <li>Changement significatif en plus ou en moins des consommations de 9 AB (en DDJ/1000 j hosp)</li> <li>passage à la voie orale : +11 % (p ≤ 0,01)</li> <li>coûts de l'antibiothérapie : -7,36 dollars/patient (p &lt; 0,001)</li> </ul>
<b>Bailey, 1997 (4)</b>	1 RCT  2 hôpitaux  102 patients	Contact par le pharmacien incitant à passer à la forme orale après 24 heures de forme IV sauf en réanimation	<ul style="list-style-type: none"> <li>passage à voie orale +9,8 % (-7,6 à +27,2 %) ns RR 1,15 (0,9-1,47)</li> <li>augmentation des réhospitalisations dans groupe contrôle (pour cause non infectieuse) 29 % vs 0 % p = 0,02</li> </ul>

<p><b>Berild, 2002 (6)</b></p>	<p>Série chronologique Unité pédiatrique 304 enfants sur 4 ans  Suivi des DDJ d'AB/100 j et des coûts d'AB/100 j</p>	<p>Recommandations locales faites par un expert séminaires de rappel 4 fois/an Réunions hebdomadaires avec infectiologue et microbiologiste Formations académiques des nouveaux médecins</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DDJ des AB/100 j : -6,9 p = 0,011</li> <li>• Coût AB/100 j : -181 £ p = 0,006</li> </ul>
<p><b>Byl, 1999 (11)</b></p>	<p>Série chronologique  Hôpital universitaire (825 lits)  372 patients  428 épisodes bactériémiques</p>	<p>Édition guide local d'antibiothérapie  Intervention des infectiologues : - sur appel des services - via le laboratoire de microbiologie quand hémocultures, LCR, LBA ⊕  Implication des infectiologues dans le choix du traitement empirique dans 30 % des cas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparaison infectiologues vs autres cliniciens : <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans les bactériémies communautaires : traitement adapté 80 % vs 71 % OR traitement inadapté = 0,59 (0,24-1,40)</li> <li>- dans les bactériémies nosocomiales : traitement adapté 76 % vs 44 % OR traitement inadapté = 0,25 (0,13-0,47) p &lt; 0,0001</li> </ul> </li> <li>• Rôle du guide local d'antibiothérapie : <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement empirique en fonction du guide : 69 % traitement adapté</li> <li>- traitement empirique ne suivant pas le guide 44 % traitement adapté p &lt; 0,001</li> </ul> </li> <li>• Relation entre traitement empirique adapté et mortalité : mortalité OR 0,47 (0,25-0,87)</li> <li>• Relation entre traitement par infectiologue et mortalité : aucune.</li> <li>• En fonction des résultats de l'antibiogramme : <ul style="list-style-type: none"> <li>- infectiologues, traitement adapté = 100 %</li> <li>- autres cliniciens = 97 % p = 0,015</li> </ul> </li> <li>• Utilisation de molécules à spectre trop large : infectiologues vs cliniciens</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- en fonction du Gram : 3 % vs 10 % p = 0,024</li> <li>- en fonction de l'antibiogramme : 19 % vs 29 % p = 0,041</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Switch IV→per os</i> :</li> <li>- infectiologues = 95 %</li> <li>- autres cliniciens = 34 %</li> </ul> <p style="text-align: right;">} p &lt; 0,001</p>
<b>Chu, 2003 (15)</b>	<p>1 étude avant après avec groupe contrôle contemporain</p> <p>2 154 épisodes de pneumopathies communautaires chez 2 087 patients (36 hôpitaux ruraux)</p> <p>AB dans les 4 heures après l'admission</p>	<p>Plan d'amélioration de la qualité + audit <i>feedback</i> + <i>benchmarking</i></p> <p>Suivi 7 mois après la fin de l'intervention</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement antibiotique approprié +17,7 % (11,1 à 24,3 %) p &lt; 0,001 RR 1,34 (1,20 à 1,51)</li> <li>• Augmentation du nombre de patients traités dans les 4 premières heures après l'admission</li> <li>• Pas de changement de la mortalité, de la durée du séjour</li> </ul>
<b>Coenen 2004 (17)</b>	<p>1 RCT 325 patients Bronchites aiguës adultes</p>	<p>Éducationnelle + envoi de mails supplémentaires</p>	<p>+13,8 % des prescriptions en accord avec les recommandations</p>
<b>Dranitsaris, 2001 (24)</b>	<p>1 RCT</p> <p>323 patients adultes avec indication de céfotaxime IV</p> <p>prescriptions multiples de 7 services du même hôpital</p>	<p>Contact par pharmacien si prescription de céfotaxime en dehors des recommandations locales (indications et dosage) et visite éducationnelle</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indication appropriée à la bonne dose : +5,9 % (-4,1 à +15,9 %) ns RR 1,09 (0,94-1,25)</li> <li>• Indication appropriée : +1,9 % (-7,0 à +10,7 %) ns RR 1,02 (0,92-1,14)</li> <li>• Dose appropriée : +8,1 % (+1,4 à +14,9 %) p = 0,018 RR 1,09 (1,01-1,18)</li> <li>• Facteurs de bonne prescription (analyse multivariée) séniorisation, patient âgé, insuffisance rénale, immunosuppression, traitement long</li> </ul>

<b>Fraser, 1997 (33)</b>	1 RCT monocentrique 225 patients de services variés recevant des antibiotiques depuis au moins 3 jours	Proposition de modification d'antibiothérapie (voie orale, changement de produit, arrêt) par un médecin infectiologue et/ou un pharmacien clinique durée de l'intervention 2 heures/j	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DDJ AB en IV/patient = -3,43 % ns</li> <li>• Coût de l'antibiothérapie/patient : -387 \$ p = 0,005</li> <li>• taux de réadmission, mortalité, durée de séjour inchangés</li> </ul>
<b>Harrison, 2000 (38)</b>	1 RCT 44 patients	Réunion de travail et sessions de suivi, classification des différents processus infectieux et livrets d'éducation aux patients	+43,1 % de prescriptions conformes
<b>Melander, 1999 (55)</b>	1 étude avant-après avec groupe contrôle contemporain  256 patients  Inf resp aiguës	Audit <i>feedback</i> des résultats suivi par des discussions avec les experts	-7 % de prescriptions conformes
<b>Metlay, 2007 (58)</b>	RCT 16 centres médicaux randomisés en 2 groupes (un groupe contrôle sans intervention et un groupe avec intervention)  5 665 patients présentant une infection respiratoire aiguë, admis aux urgences	. Période contrôle (2 659 patients) analyse des prescriptions pendant un an  . Période d'intervention pendant un an (3 006 patients) <i>feedback</i> sur la conformité des prescriptions, formation des cliniciens, éducation des patients avec un « site informatique » interactif dans chaque salle d'attente. Revue de toutes les prescriptions pendant un an	<ul style="list-style-type: none"> <li>• changement en nombre de prescriptions AB :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans 4 sites : ↘ 10 à 20 % des prescriptions</li> <li>- dans 2 sites : ↗ 10 %</li> </ul> </li> <li>• ajustement des prescriptions :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 47 % (-3 % +5 %) en période contrôle durant les 2 années = +0,5 %</li> <li>- 52 % (1<sup>re</sup> année) à 42 % (2<sup>e</sup> année) en période d'intervention (-18, -2 %) = -10 %</li> </ul> </li> <li>• pas de modification du taux d'hospitalisation ou de retour du patient en consultation</li> </ul>
<b>Richardson, 2000 (74)</b>	Série chronologique  618 prescriptions de vancomycine	Recommandations locales et revues de toutes les prescriptions de vancomycine par un pharmacien Discussion avec le prescripteur si nécessaire Mesure après 30 mois d'intervention	Prescription inappropriée de vancomycine : diminution brutale de -20,6 % p = 0,131  mais persistance à long terme d'un taux élevé des prescriptions inappropriées (20 % p = 0,546)

<b>Shojania, 1998 (79)</b>	1 RCT + série chronologique  720 lits d'un hôpital universitaire  396 médecins de 7 spécialités différentes  5 536 prescriptions de vancomycine chez 1 798 patients	Reminder informatique lors de la prescription de vancomycine et à la 72 <sup>e</sup> heure  Recueil des données au 9 <sup>e</sup> mois de l'intervention	Prescriptions de vancomycine/médecin : -5,40 (-10,34 à -0,46) p = 0,04  Nombre de jours de vancomycine prescrits/médecin : -14,70 j (-27,31 à -2,09) p = 0,05
<b>Småbrekke, 2002 (83)</b>	1 étude avant-après avec groupe contrôle contemporain  444 enfants  otite moyenne	Symposium + support papier + guide délivré aux parents des enfants	+2,4 % de prescriptions conformes
<b>Solomon, 2001 (84)</b>	1 RCT  17 services de médecine interne  4 500 patients/278 prescriptions inappropriées de l'AB cible	Protocole écrit distribué à tous les médecins + contact par un groupe multidisciplinaire à chaque prescription de lévofloxacine ou de ceftazidime	<ul style="list-style-type: none"> <li>• coût annuel de l'intervention : 21 750 dollars</li> <li>• journées de traitement inutiles :                      -3,30 j (-3,81 à -2,79)                      p &lt; 0,001</li> <li>• pas de modification de la mortalité, de la durée de séjour, du taux de réadmission</li> </ul>
<b>Sondergaard, 2003 (85)</b>	1 RCT  31 374 patients  Inf resp aiguës	Audit <i>feedback</i> des résultats par mail + support papier	+2 % de prescriptions conformes
<b>Walker, 1998 (92)</b>	1 RCT  498 lits d'un hôpital  50 patients	<i>Reminder</i> papier de passage à un antibiotique par voie orale après 48 h d'utilisation de la ceftriaxone IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• passage à une antibiothérapie orale :                      +52 % (+29,3 à +74,7 %)                      RR 2,44 (1,42-4,20)</li> <li>• pas de modification du taux de réadmission</li> </ul>

<b>Wyatt, 1998 (92)</b>	1 RCT antibioprophylaxie 1 318 césariennes 25 hôpitaux généraux	Une visite par obstétricien et comparaison des recommandations locales avec revue Cochrane	- antibioprophylaxie conforme : -3,1 % (-10,1 % à +4 %) ns RR 0,96 (0,87 à 1,06)
<b>Zanetti, 2003 (93)</b>	1 RCT monocentrique Antibioprophylaxie 331 interventions de chirurgie cardiaque durant plus de 4 heures	Aide mémoire visuel et auditif automatique de réinjection d'AB  durée 3 mois	• antibioprophylaxie : +27,4 % (16,1 à 38,8 %) p < 0,001 RR 1,68 (1,33-2,12) • infection postopératoire : 4 % vs 6 % ns RR 0,62 (0,21-1,85)

Conclusion :

- la majorité des études comportent simultanément plusieurs types d'interventions, diffusion de recommandation, audit avec *feedback*, aide-mémoire, intervention d'un infectiologue ou d'un pharmacien ou d'un groupe multidisciplinaire ;
- difficulté à juger de l'efficacité d'une intervention ;
- Les interventions éducationnelles les plus efficaces semblent être :
  - l'audit avec feedback ;
  - l'aide-mémoire ;
  - l'intervention d'un expert d'un groupe multidisciplinaire.



**Tableau 3. Antibiothérapie à l'hôpital – Effets des interventions éducationnelles sur durée de séjour, mortalité et coûts**

Études publiées depuis 1997 de type :

- étude avant-après avec groupe contrôle contemporain,
- ou essai contrôlé randomisé (RCT),
- ou série chronologique

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Type d'étude	Type d'intervention	Résultats (n : nombre de patients)															
<b>Adachi, 1997 (1)</b>	Série chronologique  Tous les patients d'un hôpital nécessitant une antibiothérapie	Recommandations locales de prescription de la vancomycine et rappel par une ordonnance Revue des prescriptions par le pharmacien	Dépenses en vancomycine/1 000 patients jours :  -136 19 \$ (p = 0,037) immédiatement puis -15 dollars par trimestre (p = 0,028)															
<b>Bailey, 1997 (4)</b>	1 RCT  2 hôpitaux  102 patients	Contact par le pharmacien incitant à passer à la forme orale après 24 heures forme IV sauf en réanimation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reprise d'une antibiothérapie IV : +0 % (-9,1 à +9,1 %) ns RR 1,00 (0,21-4,72)</li> <li>• Réadmission à J30 : +19,6 % (+4,7 à 34,5 %) p = 0,02 RR 3,00 (1,12-7,64)</li> <li>• Réadmission pour problème infectieux : +2 % (-7,8 à 11,8 %) ns RR 1,33 (0,31-5,66)</li> <li>• Mortalité à l'hôpital : +0 % (-9,1 à +9,1 %) ns RR 0,21-4,72</li> <li>• Gain estimé : 4,2 à 8 dollars/patient</li> </ul>															
<b>Benenson, 1999 (5)</b>	Série chronologique  281 patients  hôpital universitaire  Pneumonie communautaire	Recommandations et chemin clinique	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>durée traitement (j)</th> <th>Mortalité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 mois avant (n = 63)</td> <td>9,7 ± 6,6</td> <td>9,6 %</td> </tr> <tr> <td>10 à 12 mois après (n = 96)</td> <td>8,9 ± 6,3</td> <td>5,3 %</td> </tr> <tr> <td>34 à 36 mois après (n = 122)</td> <td>6,4 ± 4,5</td> <td>4,9 %</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p &lt; 10<sup>-3</sup></td> <td>p = ns</td> </tr> </tbody> </table>		durée traitement (j)	Mortalité	3 mois avant (n = 63)	9,7 ± 6,6	9,6 %	10 à 12 mois après (n = 96)	8,9 ± 6,3	5,3 %	34 à 36 mois après (n = 122)	6,4 ± 4,5	4,9 %		p < 10 <sup>-3</sup>	p = ns
	durée traitement (j)	Mortalité																
3 mois avant (n = 63)	9,7 ± 6,6	9,6 %																
10 à 12 mois après (n = 96)	8,9 ± 6,3	5,3 %																
34 à 36 mois après (n = 122)	6,4 ± 4,5	4,9 %																
	p < 10 <sup>-3</sup>	p = ns																

<p><b>Berild, 2002 (6)</b></p>	<p>Série chronologique Unité pédiatrique 304 enfants sur 4 ans  Suivi des DDJ d'AB/100 j et des coûts d'AB/100 j</p>	<p>Recommandations locales faites par un expert séminaires de rappel 4 fois/an Réunions hebdomadaires avec infectiologue et microbiologiste Formations académiques des nouveaux médecins</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DDJ des AB/100 j : -6 p = 0,011</li> <li>• Coût AB/100 j : -18 £ p = 0,006</li> </ul>																		
<p><b>Chu, 2003 (15)</b></p>	<p>1 étude avant après avec groupe contrôle contemporain  2 154 épisodes de pneumopathies communautaires chez 2 087 patients (36 hôpitaux ruraux) AB dans les 4 heures après l'admission</p>	<p>Plan d'amélioration de la qualité + audit <i>feedback</i> + <i>benchmarking</i>  Suivi 7 mois après la fin de l'intervention</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalité : -1,4 % (-5,4 à +2,6 %) p = 0,39 RR 0,86 (0,55-1,33)</li> <li>• Durée de séjour : -0,20 jours p = 0,47</li> </ul>																		
<p><b>Dean, 2001 (22)</b></p>	<p>Étude avant-après avec groupe contrôle contemporain  tous hôpitaux de l'UTAH (23 hôpitaux)  28 661 cas de pneumonie communautaire dont 7 719 hospitalisés sujet &gt; 65 ans</p>	<p>Recommandations locales implémentées par présentation mensuelle, <i>reminder</i> via pharmacie et ordonnances pré-imprimées  Durée d'intervention : 2 ans</p>	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>durée traitement (j)</th> <th>Mortalité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prérecomm (n = 4 048)</td> <td>5,8 ± 4,4</td> <td>13,4 %</td> </tr> <tr> <td>Précontrôle (n = 10 758)</td> <td>5,8 ± 4,7</td> <td>13,2 %</td> </tr> <tr> <td>Postrecomm. (n = 2 547)</td> <td>5,4 ± 4,7</td> <td>11 %</td> </tr> <tr> <td>Postcontrôle (n = 11 308)</td> <td>5,2 ± 4,2</td> <td>14,2 %</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p = ns</td> <td>p = 0,04</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalité à 30j des pneumonies communautaires : -3,2 % (-5,8 à -0,5 %) RR 0,69 (0,49-0,97)</li> <li>• Durée d'hospitalisation inchangée</li> <li>• Application des recommandations : +28 %</li> </ul>		durée traitement (j)	Mortalité	Prérecomm (n = 4 048)	5,8 ± 4,4	13,4 %	Précontrôle (n = 10 758)	5,8 ± 4,7	13,2 %	Postrecomm. (n = 2 547)	5,4 ± 4,7	11 %	Postcontrôle (n = 11 308)	5,2 ± 4,2	14,2 %		p = ns	p = 0,04
	durée traitement (j)	Mortalité																			
Prérecomm (n = 4 048)	5,8 ± 4,4	13,4 %																			
Précontrôle (n = 10 758)	5,8 ± 4,7	13,2 %																			
Postrecomm. (n = 2 547)	5,4 ± 4,7	11 %																			
Postcontrôle (n = 11 308)	5,2 ± 4,2	14,2 %																			
	p = ns	p = 0,04																			

<b>de Man, 2000 (21)</b>	Étude contrôlée non randomisée  Comparaison de deux unités de réanimation néonatale  436 nouveau-nés  Rotation de 2 politiques AB d'une durée de 6 mois	Politique AB 1 : amoxicilline + céfotaxime  Politique AB 2 : pénicilline + tobramycine	. Mortalité : +4,6 % (-0,9 à 10,1 %) RR 1,63 (0,90-2,94)  <i>NB : apparition d'Enterobacter résistants au céfotaxime avec politique AB 2 : RR 2,98 (1,64-5,38)</i>		
<b>Fine, 2003 (31)</b>	RCT  4 hôpitaux universitaires et 3 hôpitaux généraux  n = 608 patients  Pneumonie communautaire	Recommandations locales + stratégies d'implémentation multiples	Intervention (n = 283)  Contrôle (n = 325)	durée traitement (j) 5,0 ± 2  5,0 ± 2  p = ns	Mortalité 7,8 %  8,9 %  p = ns
<b>Fraser, 1997 (33)</b>	1 RCT monocentrique  225 patients de services variés recevant des antibiotiques depuis au moins 3 jours	Proposition de modification d'antibiothérapie (voie orale, changement de produit, arrêt) par un médecin infectiologue et ou pharmacien clinique  durée de l'intervention 2 heures/j	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DDJ/patient = -3,43 ns</li> <li>• Coût de l'antibiothérapie/patient -387 \$ p = 0,005</li> <li>• taux de réadmission, mortalité, durée de séjour inchangés</li> </ul>		
<b>Gurns, 1999 (37)</b>	1 RCT monocentrique 272 patients recevant une antibiothérapie inadaptée sur le plan microbiologique ou avec risque de toxicité ou d'interaction médicamenteuse	Appel à une équipe opérationnelle d'infectiologie  Durée de l'intervention : 19 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durée du séjour : -3,3 j (p &lt; 0,001)</li> <li>• Mortalité -5,7 % p = 0,175</li> <li>• Coût de l'antibiothérapie -605 \$ (-662 à -548 \$) p &lt; 0,001</li> <li>• Coût de la prise en charge globale des patients : -3 054 \$ (-3 280 à -2 828 \$) (p &lt; 0,001)</li> <li>• Coût de l'intervention : 22 000 \$/an</li> </ul>		
<b>Marrie, 2000 (53)</b>	RCT 19 hôpitaux  n = 1 743 patients Pneumonie communautaire	Recommandations et chemin clinique	Intervention (n = 716)  Contrôle (n = 1 027)	durée traitement (j) 4,4  6,1  p = 0,04	Mortalité -0,1 %  p = ns

<b>Mc Nulty, 1997 (54)</b>	Série chronologique 486 traitements AB Service de gériatrie (> 75 ans)	Restriction de céfuroxime IV suppression de céfuroxime oral des stocks de pharmacie Monitoring des AB par le pharmacien Durée de l'intervention 16 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépenses en céfuroxime : -501 78 £ p = 0,015 immédiatement</li> <li>Mortalité et durée de séjour inchangées</li> </ul>
<b>Phillips, 1998 (70)</b>	Étude avant-après avec contrôle contemporain n = 179 patients Pneumonie communautaire	Recommandations et chemin clinique	durée traitement(j) Préintervention (n = 59) 7,8 Postintervention (n = 61) 5,9 Contrôle (n = 59) 7,7 p < 0,05
<b>Singh, 2000 (80)</b>	1 RCT 81 patients recevant plus de 3 jours de ciprofloxacine pour une pneumopathie sous ventilation mécanique en réanimation	Stop order à 3 jours si Cpis < 6 au 3 <sup>e</sup> jour autres AB libres	. Mortalité : -18,1 % (-35,6 à -0,7 %) RR 0,41 (0,16-1,05)
<b>Sirinavin, 1998 (82)</b>	Série chronologique Hôpital universitaire de Thaïlande (900 lits) Tous les patients nécessitant une antibiothérapie	Ordonnance nominative pour les AB à usage contrôlé revue des prescriptions inappropriées par un médecin infectiologue Durée de l'intervention : 4 ans	Coût total de l'antibiothérapie à l'hôpital - 4,04 x 10 <sup>6</sup> Baths (p = 0,006) immédiatement puis remontée +0,57 10 <sup>6</sup> Baths/an (p = 0,042) mais maintien à un niveau inférieur à celui avant l'intervention (p = 0,06)
<b>Solomon, 2001 (84)</b>	1 RCT 17 services de médecine interne 4 500 patients 278 prescriptions inappropriées de l'AB cible	Protocole écrit distribué à tous les médecins + contact par un groupe multidisciplinaire à chaque prescription de lévofloxacine ou de ceftazidime	<ul style="list-style-type: none"> <li>coût annuel de l'intervention : 21 750 dollars</li> <li>journées de traitement inutiles : -3,30 j (-3,81 à -2,79) p &lt; 0,001</li> <li>pas de modification de la mortalité, de la durée de séjour, du taux de réadmission</li> </ul>

<b>Walker, 1998 (91)</b>	1 RCT 498 lits d'un hôpital 50 patients	<i>Reminder</i> papier de passage à un antibiotique par voie orale après 48 h d'utilisation de la ceftriaxone IV	Pourcentage de réadmissions : -4 % (-23,2 à 15,2 %) ns RR 0,75 (0,19-3,01)
------------------------------	---	--	--

Conclusion :

- la majorité des études comportent plusieurs types d'interventions ;
- pas d'effet pour la mortalité ;
- diminution modérée de la durée de séjour ;
- diminution du coût de l'antibiothérapie.

**Tableau 4. Politiques antibiotiques à l'hôpital – Effets des politiques restrictives sur la prescription des antibiotiques**

Études publiées depuis 1997 de type :

- étude avant-après avec groupe contrôle contemporain,

- ou série chronologique,

- ou essai contrôlé randomisé (RCT)

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Type d'étude	Type intervention	Résultats
<b>Bradley, 1999 (8)</b>	Série chronologique  261 patients d'hématologie service universitaire (35 lits)  traitement initial des neutropénies fébriles	Période contrôle : pas de restriction sur la ceftazidime Remplacement de la ceftazidime par pipéracilline-tazobactam pendant 8 mois (période 1) puis retour à la ceftazidime pendant 5 mois (période 2)	Nombre de jours patient d'utilisation de la ceftazidime/mois : • période 1 vs période contrôle : -227,8 p < 0,001 effet immédiat et prolongé • période 2 vs période 1 : -16,9 p = 0,59 effet prolongé
<b>Grayson, 2004 (35)</b>	Étude avant-après avec groupe contrôle contemporain  Étude de concordance avec les recommandations des traitements des PAC dans les 9 premiers mois après implémentation	- système de support informatique pour aide à la prescription des AB  - étude 12 mois avant et 18 mois après implémentation  - besoin d'un ½ ETP en pharmacie	- Remplacement des avis téléphoniques dans 48 % des cas  - Prescriptions de ceftriaxone et de vancomycine stables
<b>Lautenbach, 2003 (49)</b>	Série chronologique  Hôpital universitaire (725 lits)  Toutes infections (non précisé)	Utilisation contrôlée de la vancomycine puis de C3G selon le programme de bon usage des AB de l'hôpital  Durée de l'intervention : 7 ans	• DDJ de vancomycine/1 000 patients jours : - 15,9 % (p = 0,574) • DDJ de C3G/1 000 patients jours : - 85,7 %

<p><b>Micek, 2004 (59)</b></p>	<p>1 RCT</p> <p>Pneumonie acquise sous ventilation (PAV)</p> <p>réanimation médicale (19 lits)</p> <p>n = 290 patients</p>	<p>Dans le groupe « politique restrictive » arrêt du traitement proposé (et non imposé) en fonction de données cliniques, biologiques et radiologiques</p> <p>Antibiotiques utilisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vancomycine + linézolide pour les infections à bactéries à Gram+</li> <li>- céfépime + ciprofloxacine ou céfépime + gentamicine dans les infections à bactéries à Gram-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durée de traitement globale :             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) groupe « restrictif » 6,0 ± 4,9 j</li> <li>2) groupe contrôle 8,0 ± 5,6 j</li> </ol> <p>p = 0.001</p> <li>• DDJ de C3G/1 000 patients jours : -85,7 %</li> <li>• Durée de traitement à visée anti-Gram- :             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) groupe restrictif -5,8 ± 4,7 j</li> <li>2) groupe contrôle -7,1 ± 5,1 j</li> </ol> <p>p = 0,023</p> <li>• Durée de traitement à visée anti-Gram+ :             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) groupe restrictif 2,3 ± 3,2 j</li> <li>2) groupe contrôle 4,8 ± 4,4 j</li> </ol> <p>p &lt; 0,001</p> <li>• Données microbiologiques : aucune différence significative</li> <li>• Rechute : 2<sup>e</sup> épisode de PAV 17,3 % (n = 26) vs 19,3 % (n = 27) dans groupe contrôle p = 0,798</li> <li>• Mortalité durée de séjour, durée de ventilation, infections nosocomiales : pas de différence</li> </li></li></li></ul>
<p><b>Richards, 2003 (73)</b></p>	<p>Étude avant-après avec groupe contemporain</p> <p>Étude du taux d'utilisation de la ceftriaxone (DDJ/1 000 JH)</p> <p>Concordance avec les recommandations nationales</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- système de support informatique pour aide à la prescription de ceftriaxone</li> <li>- programme éducationnel</li> <li>- audit et <i>feedback</i> aux prescripteurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↘ prescription ceftriaxone</li> <li>- ↗ concordance avec les recommandations : 25 % → 51 % p &lt; 0,002</li> <li>- ↗ utilisation gentamicine p = 0,0001</li> </ul>



<p><b>Singh, 2000 (80)</b></p>	<p>1 RCT 81 patients recevant plus de 3 jours de ciprofloxacine pour une pneumopathie sous ventilation mécanique en réanimation</p>	<p><i>Stop order</i> à 3 jours si CPIS &lt; 6 au 3<sup>e</sup> jour autres AB libres</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiothérapie &gt; 3 jours -69,2 % (-84,2 à -3 % p &lt; 0,05 DDJ/1 000 j de gentamicine +13,9 p = 0,03 RR 0,29 (0,17-0,48)</li> <li>• Durée de séjour en réanimation -5,3 j p = 0,04</li> <li>• surinfection et/ou apparition de BMR : -20 % p = 0,02</li> <li>• mortalité inchangée</li> </ul>
<p><b>Toltzis, 1998 (88)</b></p>	<p>Série chronologique Réanimation médico-chirurgicale pédiatrique (16 lits)</p>	<p>Utilisation de ceftazidime uniquement si nécessaire en fonction de la documentation microbiologique  Restriction de l'utilisation des autres C3G aux méningites  Durée de l'intervention 12 mois</p>	<p>Consommation de ceftazidime en dose/mois : - 176,672 p &lt; 0,001 effet immédiat et prolongé</p>

Conclusion :

- les politiques « restrictives » étudiées sont variées (formulaire de prescriptions obligatoire, durée limitée, antibiotique non utilisable, utilisation contrôlée) ;
- les politiques « restrictives » entraînent une diminution importante des durées de traitement antibiotique (sans modification de la mortalité en réanimation).

**Tableau 5. Antibiothérapie à l'hôpital – Effets des politiques antibiotiques sur le plan microbiologique**

Études publiées depuis 1997 de type :

- étude avant-après avec groupe contrôle contemporain,

- ou série chronologique,

- ou essai contrôlé randomisé (RCT)

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Type d'étude	Type intervention	Résultats
<b>Bradley, 1999 (8)</b>	Série chronologique 261 patients  Hématologie universitaire (35 lits)  traitement initial des neutropénies fébriles	Remplacement de la ceftazidime par pipéracilline pendant 8 mois (période 1) puis retour à la ceftazidime pendant 5 mois (période 2)  - période contrôle : pas de restriction sur la ceftazidime	Acquisition d'Entérocoques Vanco R (VRE) :  - période 1 vs période contrôle : -38 % p = 0,0001 - période 2 vs période 1 : +17 % p = 0,02
<b>Calil, 2001 (12)</b>	Série chronologique  Hôpital universitaire  réanimation néonatale (8 lits) et service de médecine néonatale (22 lits) 342 enfants (43 % prématurés)	Suppression des C3G	Nombre mensuel de cas d'infections à <i>Enterobacter cloacae</i> : - 15,5 cas (p = 0,054) immédiatement puis - 2,7 cas/mois pendant 4 ans (p = 0,138)
<b>Carling, 2003 (13)</b>	Série chronologique  Tous les patients de l'hôpital traités par AB	- Politique antibiotique (choix de l'AB, durée de l'AB, passage à la voie orale) - Implémentation par une équipe opérationnelle en antibiothérapie avec <i>feedback</i> - Revue de toutes les prescriptions d'aztréonam ou de C3G	• nombre d'infections à <i>C.difficile</i> /1 000 jours patients : -1,470 (p < 0,001) effet immédiat et prolongé • nombre d'infections à Entérobactérie multirésistante/1 000 jours patients : -2,340 (p = 0,032) effet immédiat et prolongé • pourcentage de SARM : +0,55 % (p = 0,885) • pourcentage d'Entérocoques Vanco R (VRE) : +0,40 % (p = 0,968)

<b>Climo, 1998 (16)</b>	Série chronologique Tous les patients d'un hôpital de 703 lits	Prescription de clindamycine après autorisation par un infectiologue Durée de l'intervention 33 mois	Nombre de diarrhées à <i>Clostridium difficile</i> -26,3 cas/trimestre (p < 0,001) immédiatement puis -3,8 cas/trimestre (p < 0,001)
<b>Fowler, 2007 (32)</b>	Série chronologique 6 129 patients ≥ 80 ans 3 services d'un hôpital universitaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>Politique antibiotique restrictive sur les céphalosporines + audit et <i>feedback</i> auprès des médecins :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>de leur prescription AB</li> <li>du nombre d'infections à <i>C. difficile</i>/mois</li> <li>du nombre de nouveaux cas de SAMR/mois (contrôle)</li> </ul> </li> <li>2 périodes :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>1<sup>re</sup> période : (21 mois) : restriction de l'utilisation des céphalosporines</li> <li>2<sup>e</sup> période : (21 mois) : poursuite de la restriction de céphalosporines + politique de prescription d'AB à spectre étroit selon le contexte clinique</li> </ul> </li> </ul> Support : carte plastifiée	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consommation des AB en unités par semaine/100 admissions :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>céphalosporines : -3,61 (-6,47 à -0,76) p = 0,015</li> <li>amoxicilline + acide clavulanique : -13,10 (-21,87 à -4,32) p = 0,004</li> </ul> </li> <li>Infection à <i>C. difficile</i> : Diminution significative des cas : IRR 0,35 (0,17-0,73)</li> <li>Pas de modification des infections à Staphylocoque Méti R : IRR 0,79 (0,49-1,28)</li> </ul>
<b>Khan, 2003 (46)</b>	Série chronologique Hôpital général de 800 lits	Période 1 : changement du céfotaxime pour la ceftriaxone pendant 3 ans Puis période 2 : changement de la ceftriaxone pour la lévofloxacine pendant 13 mois	Nombre de diarrhées à <i>Clostridium difficile</i> : . période 1 +19,7 cas/trimestre (p = 0,074) immédiatement puis +4,7 cas/trimestre (p = 0,073) . période 2 -5,780 cas/trimestre (p = 0,525)
<b>Landman, 1999 (48)</b>	Série chronologique Hôpital universitaire Patients nécessitant une antibiothérapie	Prescription de C3G, clindamycine et vancomycine après autorisation d'un infectiologue Durée de l'intervention 23 mois	Incidence <i>Klebsiella</i> cefta R : - 2,9 cas ‰ p = 0,02 Incidence Staphylocoque Méti R : - 4,8 cas ‰ p = 0,03 Incidence <i>Acinetobacter</i> céfotaxime R : +3 cas ‰ p = 0,02
<b>Lautenbach, 2003 (49)</b>	Série chronologique Hôpital général de 800 lits	Période 1 : changement du céfotaxime par la ceftriaxone pendant 3 ans Puis période 2 : changement de la ceftriaxone par la lévofloxacine pendant 15 mois	Pourcentage d'entérocoque Vanco R : +12,5 % p < 0,001

<p><b>Leverstein, 2001 (50)</b></p>	<p>Série chronologique 40 lits neurochirurgie + 59 lits de neurologie hôpital universitaire (858 lits)</p> <p>Surveillance de la colonisation du tube digestif par des entérobactéries résistantes à la gentamicine</p>	<p>Prescription de tous les AB après autorisation par un microbiologiste ou un infectiologue Amikacine et carbapénèmes réservés aux infections à bacille à Gram-</p> <p>Durée de l'intervention : 8 mois</p>	<p>. Prévalence des entérobactéries résistantes à la gentamicine dans les selles : -2,43 % p = 0,284</p>
<p><b>Mc Nulty, 1997 (54)</b></p>	<p>Série chronologique 486 traitements AB</p> <p>Service de gériatrie (&gt; 75 ans)</p>	<p>Restriction de céfuroxime IV suppression de céfuroxime oral des stocks de pharmacie Monitoring des AB par le pharmacien</p> <p>Durée de l'intervention 16 mois</p>	<p>. Nombre de cas de diarrhée à <i>Clostridium difficile</i>/mois : -3,27 cas p = 0,120</p>

Conclusion :

Les effets microbiologiques d'une politique de restriction des C3G sont sensibles au niveau des infections à *Clostridium difficile*.

**Tableau 6. Antibiothérapie à l'hôpital – Effets des politiques antibiotiques combinant politiques éducationnelles et politiques restrictives – en termes d'amélioration des prescriptions**  
 Études publiées depuis 1997 (séries chronologiques, revues systématiques)

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Type d'étude	Type d'intervention	Résultats
Perez, 2003 (69)	Série chronologique Hôpital universitaire analyse des prescriptions d'AB	Ordonnance obligatoire pour les aminosides et les céphalosporines Rejet des prescriptions incorrectes par le pharmacien et <i>reminders</i> par posters et messages ciblés Rappels en antibioprofylaxie  Durée d'observation : 145 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• % prescriptions incorrectes d'aminosides : -0,2 % (p = 0,858) immédiatement et effet prolongé -48 % (p = 0,001)</li> <li>• % prescriptions incorrectes de céphradine et céphalexine : pas de modification</li> <li>• % prescriptions incorrectes de ceftazidime et céfotaxime : -4,2 % (p = 0,726) immédiatement mais effet prolongé -7 % (p = 0,017)</li> <li>• % prescriptions incorrectes en antibioprofylaxie : +24,1 % (p = 0,007) immédiatement et effet prolongé -20 % (p = 0,004)</li> </ul>

**Tableau 7. Antibiothérapie à l'hôpital – Effets des politiques antibiotiques combinant politiques éducationnelles et politiques restrictives – Sur le plan médico-économique**

Études publiées depuis 1997 (séries chronologiques, revues systématiques)

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Type d'étude	Type d'intervention	Résultats
John, 1997 (42)	Revue systématique	<ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Éducation des prescripteurs               <ul style="list-style-type: none"> <li>• intervention directe</li> <li>• <i>feedback</i> → oral → écrit</li> </ul> </li> <li>↳ Formulaire de restriction des AB</li> <li>↳ Justification à la pharmacie</li> <li>- sans consultation de l'infectiologue :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>stop order</i></li> <li>• formulaire</li> </ul> </li> <li>- avec consultation</li>   <li>↳ Formulaire de substitution ou <i>switch</i></li> <li>↳ Surveillance informatique</li> <li>↳ Laboratoire de microbiologie clinique</li> <li>↳ Approche multidisciplinaire.</li> </ul>	<p>Économie de 500 000 \$/an – surtout à la période initiale.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Programmes éducationnels efficaces à condition d'intervenir en continu</li> <li>- Formulaire « restrictif » : mécanisme le plus nettement efficace.</li> <li>- Antibiotiques ciblés : possibilité de <i>switcher</i> des plus onéreux aux moins coûteux et passage de l'IV au <i>per os</i></li> <li>- Aide « en ligne » ou formulaires <i>ad hoc</i> :               <ul style="list-style-type: none"> <li>↗ <i>switch</i></li> </ul> </li> <li>- Surveillance informatique : contrôle interactif de prescription des AB</li>   <li>- Programme de management multidisciplinaire : meilleure efficacité + + + avec trio infectiologue – pharmacien clinique et microbiologiste clinique</li> </ul>
Mercer, 1999 (56)	<p>Série chronologique</p> <p>Hôpital général de 360 lits</p> <p>Patients recevant de la ceftriaxone</p>	<p>Retrait de 16 molécules en dotation aux urgences et au bloc opératoire</p> <p>Approbation du référent infectiologue pour l'utilisation de ces 16 molécules en tenant compte des recommandations concernant les pneumopathies</p> <p>Rappels avec des fiches</p> <p>Durée de l'intervention : 12 mois</p>	<p>Coût mensuel de l'antibiothérapie :</p> <p>-13 687 \$ (p = 0,07)</p> <p>Effet immédiat</p>

<b>Saizy Callaert, 2003 (77)</b>	Série chronologique  Hôpital universitaire (600 lits)	Ordonnance nominative séniorisée pour AB couteuse Audit et <i>feedback</i>  Identification des prescriptions hors protocole par le pharmacien et discussion avec le prescripteur  Durée du programme : 3 ans	Coût des anti-infectieux/patient : 0,01 \$ p = 0,981
--	--	--	---

Conclusion :

- amélioration des prescriptions ;
- diminution des consommations et des coûts des antibiotiques.



**Tableau 8. Antibiothérapie à l'Hôpital – Impact des aides informatiques à la prescription**

Études publiées depuis 1997 de type :

- étude avant-après avec groupe contrôle contemporain,
- ou série chronologique,
- ou essai contrôlé randomisé (RCT)

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Type étude	Type intervention	Résultats
<b>Dayton, 2000 (20)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 RCT</li> <li>- 12 patients dans le groupe « informatique »</li> <li>- 17 patients dans le groupe « support papier »</li> </ul>	Recommandations cliniques sur Internet pour la prophylaxie de la tuberculose/comparaison avec support papier	Recommandations correctes : - 95,8 % pour le groupe informatique vs 56,6 % pour le support papier
<b>Evans, 1998 (27)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude avant-après avec groupe contrôle contemporain</li> <li>- Réanimation</li> <li>- 1 164 patients</li> </ul>	Prescription connectée au lit du malade : <ul style="list-style-type: none"> <li>- période intervention = 1 an (n = 398 patients) = période 1</li> <li>- période réintervention = 2 ans (n = 766 patients) = période 2</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Aide à la prescription</li> <li>↳ Alerte si risque d'allergie, surdosage, réactions secondaires, notion de coût.</li> <li>↳ Programmation en fonction de la sévérité de l'infection</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patients recevant des AB : 73 % pendant période 1 vs : 67 % pendant période 2</li> <li>• suivi des recommandations pendant la période 1 = 46 %</li> <li>• suivi concernant les doses d'AB pendant la période 1 = 94 %</li> <li>• ↘ significative des antibiothérapies inadaptées</li> <li>• ↘ significative des alertes pour allergie</li> <li>• ↘ significative des surdosages</li> <li>• effets secondaires ↘ de 70 %</li> <li>• coût en journée d'hospitalisation : 35,283 \$ → 26,315 \$</li> <li>• coût des AB : 340 \$ → 142 \$</li> </ul>
<b>Grayson, 2004 (35)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude avant-après avec groupe contrôle contemporain</li> <li>- Étude concordance avec les recommandations des traitements des PAC dans les 9<sup>er</sup> mois après implémentation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Système de support informatique pour aide à la prescription des AB</li> <li>- Étude 12 mois avant et 18 mois après implémentation</li> <li>- Besoin d'un ½ ETP en pharmacie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remplacement des avis téléphoniques dans 48 % des cas</li> <li>- Prescriptions de ceftriaxone et de vancomycine stables</li> </ul>

<p><b>Richards, 2003 (73)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude avant-après avec groupe contrôle contemporain</li> <li>- Étude du taux d'utilisation de la ceftriaxone (DDJ/ 1000 JH)</li> <li>- Concordance avec les recommandations nationales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Système de support informatique (Web) pour aide à la prescription de ceftriaxone</li> <li>- Programme éducationnel</li> <li>- Audit <i>Feedback</i> aux prescripteurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↘ prescriptions ceftriaxone</li> <li>• ↗ concordance avec les recommandations : 25→51 % p &lt; 0,002</li> <li>• ↗ utilisation gentamicine : p = 0,0001</li> </ul>
<p><b>Shojania, 1998 (79)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 RCT</li> <li>- 720 lits hôpital universitaire</li> <li>- 396 médecins</li> <li>- 1 798 patients sur 9 mois, ayant eu une prescription de vancomycine</li> </ul>	<p><i>Reminder</i> informatique au début et à la 72<sup>e</sup> heure de prescription de vancomycine</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↘ de 32 % des formulaires de vancomycine dans le groupe « intervention » p = 0,04</li> <li>- durée de traitement = ↘ 36 % par rapport au groupe contrôle p = 0,05</li> <li>- coût/bénéfice = gain de 90 000 \$/an sur un coût total de 300 000 \$</li> </ul>
<p><b>Sintchenko, 2005 (81)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude avant-après avec groupe contrôle contemporain</li> <li>- Réanimation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Support aide à la décision de choix des AB</li> <li>→ données microbiologiques</li> <li>→ antibiogrammes</li> <li>→ recommandations d'utilisation des AB</li> <li>→ calcul du risque d'acquisition d'une PAV</li> </ul> <p>Mesures 6 mois avant et 6 mois après</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction de prescription globale des AB : 1925→1606 DDJ/1 000 JH p = 0,04</li> <li>- Réduction significative des prescriptions de ceftriaxone et vancomycine</li> <li>- Utilisation du support d'aide : <ul style="list-style-type: none"> <li>→ données bactériologiques = 55 %</li> <li>→ recommandations = 22,5 %</li> <li>→ antibiogrammes = 19 %</li> <li>→ calcul du risque d'acquisition d'une VAP = 9 %</li> </ul> </li> </ul>

<b>Thursky, 2006 (87)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude avant-après avec groupe contrôle contemporain</li> <li>- Service de réanimation</li> </ul>	<p>Logiciel interactif de microbiologie avec support décisionnel basé sur la pathologie et les données de l'antibiogramme, selon les recommandations du service de réanimation</p> <p>Mesure contrôle 6 mois avant (n = 529 patients) et 6 mois après (n = 536 patients)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↘ 10,5 % de prescriptions des AB en global : 166→144 DDJ/100 j hospitalisations</li> <li>• ↘ 39 % pénèmes</li> <li>• ↘ 42 % ceftriaxone</li> <li>• ↘ 33 % vancomycine</li> <li>• ↗ désescalade</li> <li>• ↘ traitements inadaptés : OR 0,63 p = 0,02</li> <li>• assimilation rapide du logiciel avec 6 028 consultations durant les 6 mois</li> </ul>
---------------------------	---	--	--

Conclusion :

Les aides informatiques semblent particulièrement efficaces pour :

- améliorer le suivi des recommandations ;
- modifier les prescriptions antibiotiques ;
- éviter un certain nombre d'effets secondaires ;
- diminuer le nombre de prescriptions d'antibiotiques et le coût des antibiotiques.

**Tableau 9. Durée du traitement antibiotique. Méta-analyses (depuis 1997)**

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Études	Population	Résultats
Michael, 2003 (61) Michael, 2002 (60)	10 RCT 652 enfants	- traitement oral court 2-4 j vs 7 à 14 j - enfants de 18 mois à 18 ans - infections urinaires basses	Traitement 2-4 j vs 7-14 j : - inf urinaire fin de traitement RR 1,06 (0,64-1,76) - inf urinaire 1 à 3 mois après traitement RR 0,83 (0,46-1,47) - inf urinaire 3 à 15 mois après traitement RR 0,05 (0,77-1,52) - réapparition inf urinaire (résistance aux antibiotiques) RR 0,39 (0,12-1,29)
Milo, 2005 (62) Katchman, 2005 (44)	32 RCT 9 605 patients	- AB <i>per os</i> 3 j vs 5-10 j - femmes de 18 à 65 ans - infections urinaires non compliquées	Traitement 3 j vs 5-10 j : - échec clinique à court-terme RR 1,06 (0,88-1,28) - échec clinique à long terme RR 1,09 (0,94-1,27) - échec bactériologique court terme RR 1,19 (0,98-1,44) - échec bactériologique à long terme RR 1,31 (1,08-1,60) - échec bactériologique avec même famille AB à court terme RR 1,37 (1,07-1,74) - échec bactériologique avec même famille AB à long terme RR 1,43 (1,19-1,73) - effets secondaires RR 0,83 (0,74-0,94) - pyélonéphrite secondaire RR 3,04 (0,32-28,93) - effet secondaire avec même classe d'AB RR 0,76 (0,63-0,92)
Keren, 2002 (45)	16 RCT infections urinaires enfants de 0 à 18 mois 908 enfants	11 RCT : dose unique vs durée 7-10 j (n = 419) 5 RCT : 3 jours vs 10 jours (n = 489) - Réinfection : infection plus de 2 semaines après la 1 <sup>re</sup> avec isolement d'une nouvelle bactérie - Échec traitement : infection persistante dans les 2 semaines suivant le début du traitement	- échec traitement avec durée courte : RR 1,94 (1,19-3,15) - réinfection avec durée courte : RR 0,76 (0,39-1,42) - comparaison dose unique vs 7 – 10 jours : • échec traitement RR 2,73 (1,38-5,40) • réinfection RR 0,37 (0,12-1,18) - comparaison traitement 3 jours vs 10 jours : • échec traitement RR 1,36 (0,68-2,72) • réinfection RR 0,99 (0,46-2,13)

<p><b>Li, 2007 (51)</b></p>	<p>15 RCT 2 796 patients pneumonie aiguë communautaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe 1 : traitement AB <math>\leq</math> 7 jours</li> <li>- groupe 2 : traitement <math>&gt;</math> 7 jours</li> <li>- monothérapie</li> <li>groupe 1 : azithromycine : n = 10 Bêtalactamines : n = 2 FQ : n = 2 kétolides : n = 1</li> <li>Groupe 2 : Même antibiotique : n = 3 Même classe AB : n = 9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Échec clinique : groupe 1 vs groupe 2 : RR 0,89 (0,78-1,02)</li> <li>- Mortalité : RR 0,81 (0,46-1,43)</li> <li>- Éradication bactériologique : RR 1,09 (0,75-1,58)</li> <li>- Effets secondaires : RR 0,86 (0,71-1,04)</li> </ul>
<p><b>Lutters, 2002 (52)</b></p>	<p>13 RCT (1 435 patients)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes de plus de 60 ans</li> <li>- Infections urinaires symptomatiques, non compliquées</li> <li>- Traitement oral <math>\leq</math> 14 jours</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* monodose vs traitement court (3 à 6 j) :</li> <li>- persistance signes cliniques à court terme RR 1,69 (0,08-37,26)</li> <li>- persistance inf urinaire à court terme RR 2,01 (1,05-3,84)</li> <li>- persistance inf urinaire à long terme RR 0,95 (0,42-2,13)</li> <li>- réinfection à court terme RR 0,67 (0,28-1,62)</li> <li>- réinfection à long terme RR 2,81 (0,81-9,79)</li> <li>* monodose vs traitement long (7-14 j) :</li> <li>- persistance signes cliniques court terme RR 1,94 (0,68-5,57)</li> <li>- persistance inf urinaire à court terme RR 1,05 (0,49-2,25)</li> <li>- persistance inf urinaire à long terme RR 1,19 (0,80-1,77)</li> <li>- effets secondaires RR 0,80 (0,45-1,41)</li> <li>- meilleure compliance RR 0,73 (0,60-0,88)</li> <li>* traitement court vs traitement long :</li> <li>- persistance signes cliniques à court terme RR 0,98 (0,61-1,59)</li> <li>- persistance signes cliniques à long terme RR 0,75 (0,49-1,13)</li> <li>- persistance inf urinaire court terme RR 0,62 (0,41-0,94)</li> <li>- idem à long terme RR 1,06 (0,29-3,83)</li> <li>- effets secondaires RR 0,87 (0,26-2,93)</li> <li>- réinfection à court terme RR 4,37 (0,98-19,49)</li> <li>- réinfection à long terme RR 2,45 (0,91-6,56)</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- meilleure compliance RR 0,35 (0,07-1,72)</li> <li>* monodose vs traitement de 3 à 14 j :</li> <li>- persistance signes cliniques à court terme RR 1,91 (0,70-5,19)</li> <li>- persistance inf urinaire à court terme RR 1,65 (1,10-2,47)</li> <li>- persistance inf urinaire à long terme RR 1,15 (0,80-1,65)</li> <li>- effets secondaires RR 0,77 (0,44-1,34)</li> <li>- meilleure compliance RR 0,69 (0,57-0,84)</li> </ul>
--	--	--	---

Conclusions :

- les méta-analyses concernent l'infection urinaire chez la femme et l'enfant et la pneumopathie aiguë communautaire de l'adulte ;
- persistance d'infection urinaire à court terme plus fréquente ;
- effets secondaires moindres avec dose unique ou traitement court (3 j) ;
- meilleure compliance avec dose unique ou traitement court
- en ce qui concerne les pneumonies communautaires : pas de différence d'efficacité clinique ou bactériologique ou d'effets secondaires entre traitement inférieur à 7 jours et traitement supérieur à 7 jours.

**Tableau 10. Durée du traitement antibiotique. Études contrôlées randomisées (depuis 1997)**

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Type étude	Type population	Résultats
Chastre, 2003 (14)	51 services de réanimation  401 patients  pneumopathies acquises sous ventilation	Groupe 1 (n = 197) Traitement de 8 jours  Groupe 2 (n = 204) Traitement de 15 jours  Protocole 1 <sup>re</sup> intention BL large spectre + fluoroquinolone ou aminoside  Ensuite désescalade à J 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalité à J 28 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe 1 : 18,8 %</li> <li>- groupe 2 : 17,2 %</li> </ul> </li> <li>RR 1,6 (-3,7 à 6,9)</li> <li>• Réinfection pulmonaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe 1 : 28,9 %</li> <li>- groupe 2 : 26 %</li> </ul> </li> <li>RR 2,9 (-3,2 à 9,1)</li> <li>↳ Infections à BGN aérobies stricts <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe 1 : 40,6 %</li> <li>- groupe 2 : 25,4 %</li> </ul> </li> <li>RR 15,2 (3,9 à 26,6)</li> <li>↳ Infections à SAMR <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe 1 : 33,3 %</li> <li>- groupe 2 : 42,9 %</li> </ul> </li> <li>RR -9,5 (-30,1 à 11,1)</li> <li>• Nbre de jours sans AB à J 28 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe 1 : 13,1</li> <li>- groupe 2 : 8,7</li> </ul> </li> <li>RR 4,4 (3,1 à 5,6)</li> <li>• Nombre de jours sans traitement AB à large spectre (pénèmes, tazo, ticar + clavu, céfépime, cefpirome, cefta, cipro) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe 1 : 18,4</li> <li>- groupe 2 : 15,3</li> </ul> </li> </ul> <p>p = 0,01</p> <p>→ non-infériorité de 8 jours vs 15 jours de traitement en termes de mortalité et réinfections</p> <p>→ supériorité en termes de journées sans traitement AB</p>



<p><b>EI Moussaoui, 2006 (25)</b></p>	<p>RCT Étude de non-infériorité  119 patients  pneumopathies communautaires</p>	<p>- Groupe 1 (n = 63) 3 jours amoxicilline IV + 5 jours amoxicilline <i>per os</i>  - Groupe 2 (n = 56) 3 jours amoxicilline IV + 5 jours placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guérison à J 10 :             <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ en per protocole</li> <li>- groupe 1 : 93 %</li> <li>- groupe 2 : 93 %                      ns</li> </ul> </li> <li>↳ en ITT             <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe 1 : 81 %</li> <li>- groupe 2 : 89 %                      ns</li> </ul> </li> <li>• Éradication bactériologique à J 10 :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe 1 : 95 %</li> <li>- groupe 2 : 88 %                      ns</li> </ul> </li> <li>• Guérison à J 28 :             <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ en per protocole</li> <li>- groupe 1 : 88 %</li> <li>- groupe 2 : 90 %                      ns</li> <li>↳ Éradication bactériologique à J 28</li> <li>- groupe 1 : 75 %</li> <li>- groupe 2 : 88 %                      ns</li> </ul> </li> </ul> <p>→ non-infériorité d'un traitement de 3 jours vs 8 jours d'amoxicilline</p>
<p><b>Roede, 2007 (75)</b></p>	<p>Étude randomisée en double aveugle  46 patients atteints de BPCO</p>	<p>- traitement de 3 jours (n = 21)  - traitement de 10 jours (n = 25) par amoxicilline + acide clavulanique</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- guérison clinique à J 21 :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 jours : 76 % (n = 16)</li> <li>• 10 jours : 80 % (n = 20) } ns</li> </ul> </li> <li>- guérison clinique à 3 mois :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 jours : 62 % (n = 13)</li> <li>• 10 jours : 56 % (n = 14) } ns</li> </ul> </li> <li>- oxygénothérapie :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 jours : moy de 3 j (0-7 j)</li> <li>• 10 jours : moy 7 j (0-7 j) } ns</li> </ul> </li> <li>- durée moyenne d'hospitalisation :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 jours : 9 jours</li> <li>• 10 jours : 9 jours } ns</li> </ul> </li> <li>- effets secondaires : pas de différence significative</li> <li>- résultats bactériologiques : idem dans les deux groupes</li> </ul>

<p><b>File, 2007 (30)</b></p>	<p>Étude multicentrique randomisée</p> <p>Groupes parallèles en double aveugle</p> <p>68 centres 9 pays</p> <p>Étude de non-infériorité</p> <p>469 patients ≥ 18 ans pneumopathies communautaires</p>	<p>Groupe 1 : traitement de 7 jours par gémifloxacine</p> <p>Groupe 2 : traitement de 5 jours par gémifloxacine</p>	<p>- guérison clinique à J 30 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. 7 jours = 92 %</li> <li>. 5 jours = 95 %</li> </ul> <p>(IC 95 = -1,48-7,42)</p> <p>- guérison clinique à la fin du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. 7 jours</li> <li>. 5 jours</li> </ul> <p style="text-align: right;">} 96 %</p> <p>- résultats bactériologiques : identiques dans les 2 groupes</p> <p>- effets secondaires :</p> <p>∇ incidence des rashes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. 7 jours = 2,8 %</li> <li>. 5 jours = 0,4 %</li> </ul> <p style="text-align: right;">p = 0.04</p>
-------------------------------	---	---	--

Conclusion :

- traitements courts (3 à 8 jours) aussi efficaces que traitements longs (10 à 15 jours) dans infections broncho-pulmonaires.

Tableau 11. Monothérapie versus bithérapie. Méta-analyses (depuis 1997)			
1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Études	Population	Résultats
Paul, 2004 (67)  Paul, 2006 (68)	64 RCT (7 586 patients)  Bêtalactamine (BL) vs BL + aminoside  BL différente dans les groupes BL et BL + aminosides dans 44 RCT	Patients immunocompétents Infections variées Antibiothérapies variées	Monothérapie vs bithérapie - échec clinique : même BL : RR 1,09 (0,94-1,27) BL ≠ : RR 0,76 (0,68-0,86) <i>nb : inf BGN :</i> <i>BL id (n = 3) RR 0,58 (0,08-4,43)</i> <i>BL ≠ : (n = 5) RR 1,20 (0,79-1,83)</i> - Bactériémies : <i>BL id (n = 5) RR 1,22 (0,59-2,52)</i> <i>BL ≠ : (n = 17) RR 0,67 (0,48-0,93)</i>  - échec bactériologique : même BL : RR 1,08 (0,71-1,64) BL ≠ : RR 0,80 (0,66-0,95)  - Néphrotoxicité : RR 0,36 (0,28-0,47)
Falagas, 2006 (28)	4 RCT + 1 étude prospective (261 patients)  BL vs BL + aminoside	- endocardite bactérienne - <i>S. aureus</i> : 1 étude - <i>Streptococcus viridans</i> : 4 études  - antibiothérapies variées = BL seule vs BL + aminoside (1 inj/j ou 3 inj/j)	Monothérapie vs bithérapie : - succès traitement médical : OR 1,25 (0,49-3,05) <i>nb : inf à Staphylocoque :</i> <i>OR 1,27 (0,47-3,43)</i> <i>Toxicomanes :</i> <i>OR 1,07 (0,29-3,94)</i> <i>sans chirurgie :</i> <i>OR 1,66 (0,64-4,30)</i> - mortalité : OR 0,59 (0,21-1,66) <i>nb : inf à Staphylocoque</i> <i>OR 0,69 (0,26-1,86)</i> - Néphrotoxicité : OR 0,38 (0,16-0,88) - rechute : OR 0,79 (0,15-4,29) <i>nb : inf à Staphylocoque :</i> <i>OR 0,76 (0,12-4,92)</i> <i>Toxicomanes :</i> <i>OR 0,43 (0,06-3,12)</i>

<p><b>Paul, 2003 (66)</b></p>	<p>46 RCT (7 642 patients neutropéniques)  BL vs BL + aminoside</p>	<p>- patients cancéreux fébriles et neutropéniques - antibiothérapies variées - traitement empirique</p>	<p>Monothérapie vs bithérapie : - mortalité RR 0,85 (0,72-1,02) <i>nb : même BL : RR 1,12 (0,96-1,29)</i> <i>BL ≠ : RR 0,86 (0,80-0,93)</i> - surinfections : bactériennes RR 0,97 (0,82-1,14) fongiques RR 0,75 (0,51-1,09) - effets secondaires : RR 0,83 (0,72-0,97) - arrêt dû à toxicité AB : RR 0,57 (0,36-0,91) - Néphrotoxicité : RR 0,42 (0,32-0,56) - échec traitement infections documentées : . même BL : RR 1,05 (0,89-1,23) . BL ≠ : RR 0,91 (0,85-0,99) - échec traitement inf BGN : . même BL : RR 1,50 (0,80-2,79) . BL ≠ : RR 0,83 (0,64-1,07) - échec traitement inf à Pyo : . même BL RR 1,46 (0,23-9,41) . BL ≠ : RR 0,94 (0,65- 1,36)</p>
<p><b>Paul, 2003 (65)</b></p>	<p>47 RCT (7 807 patients neutropéniques)  BL vs BL + aminoside  résultats identiques à l'étude précédente</p>		
<p><b>Furno, 2002 (34)</b></p>	<p>29 RCT (1 029 bactériémies 4 795 épisodes fébriles)  BL vs BL + aminoside</p>	<p>- traitement empirique de patients fébriles neutropéniques - antibiothérapies variées - comparaison avec la même BL dans uniquement 3 RCT</p>	<p>Monothérapie vs bithérapie (épisode fébrile) : échecs - échec du traitement OR 0,88 (0,78-0,99) - neutropénie &lt; 500 GB/mm<sup>3</sup> OR 0,92 (0,79-1,08) - âge &gt; 14 ans OR 0,82 (0,69-0,97) - C3G antipyo en monothérapie OR 0,92 (0,77-1,10) - carbapénème en monothérapie OR 0,80 (0,66-0,96) - bactériémies OR 0,70 (0,54-0,92)</p>
<p><b>Elphick, 2005 (26)</b></p>	<p>8 RCT (356 patients)  BL vs BL + aminoside Ou aminoside vs BL + aminoside</p>	<p>Adultes ou enfants atteints de mucoviscidose durée traitement 10-14 j</p>	<p>Bithérapie vs monothérapie : - éradication de <i>P. aeruginosa</i> RR 5,63 (2,12-14,94) - amélioration capacité respiratoire : . FEV RR 5,25 (-9,14-19,64) . FVC RR 1,84 (-11,44-15,12)  - efficacité clinique : RR 2,00 (-78,21-82,21) - Néphrotoxicité : RR 1,54 (0,15-15,56) - Toxicité auditive :</p>

			<p>RR 5,86 (0,11-305,44)</p> <p>- Réhospitalisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. 1<sup>er</sup> mois RR 0,14 (0,01-1,30)</li> <li>. ds les 80 j RR 0,30 (0,12-0,73)</li> </ul> <p>- nbre souches Pyo R :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. d'emblée RR 0,83 (0,38-1,82)</li> <li>. en fin de traitement RR 2,44 (0,94-6,32)</li> <li>. entre 2 et 8 sem RR 0,44 (0,17-1,14)</li> <li>. après comparaison début et fin de traitement RR 0,27 (0,06-1,18)</li> </ul>
<b>Safdar, 2004 (76)</b>	<p>17 études :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 prospectives</li> <li>- 2 prospectives randomisées</li> <li>- 10 rétrospectives (3 077 patients)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients bactériémiques à BGN</li> <li>- Comparaison monothérapie vs bithérapie sur la mortalité</li> <li>- AB variées</li> <li>- durées de traitement variables</li> </ul>	<p>Bithérapie vs monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mortalité OR 0,96 (0,70-1,32)</li> <li>. études prospectives OR 0,85 (0,50-1,48)</li> <li>. études rétrospectives OR 1,03 (0,67-1,57)</li> <li>. inf à Pyo OR 0,50 (0,32-0,79)</li> </ul>

Conclusions :

- néphrotoxicité moindre pour les monothérapies par bêtalactamine ;
- associations plus efficaces pour les infections à *Pseudomonas aeruginosa* ;
- bêtalactamine à large spectre plus efficace que association bêtalactamine à spectre plus étroit + aminoside.

Remarques :

- raisons du choix des antibiotiques non précisées ;
- études en double aveugle exceptionnelles ;
- pas d'information sur l'analyse en intention de traiter dans la plupart des études ;
- bêtalactamine utilisée en association non identique à la bêtalactamine utilisée en monothérapie dans la plupart des études + + + ;
- bêtalactamine utilisée en monothérapie à spectre plus large que la bêtalactamine utilisée dans l'association + + +.

<b>Tableau 12. Choix d'un antibiotique en association Méta-analyse (depuis 1997)</b>			
<b>1<sup>er</sup> Auteur, Année</b>	<b>Études</b>	<b>Population</b>	<b>Résultats</b>
<b>Bliziotis, 2005 (7)</b>	8 RCT BL + ciprofloxacine vs BL + aminoside	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patients neutropéniques fébriles</li> <li>- comparaison de 2 bithérapies : ciprofloxacine (cipro) + BL vs aminoside + BL</li> <li>- voies ≠ d'administration de la quinolone</li> <li>- diversité des aminosides</li> <li>- diversité des BL</li> </ul>	cipro + BL vs aminoside + BL : <ul style="list-style-type: none"> <li>- guérison clinique : OR 1,32 (1,00-1,74)</li> <li><i>nb : si même BL : OR 1,47 (1,06-2,05)</i></li> <li>- mortalité : OR 0,85 (0,54-1,35)</li> <li><i>nb : si même BL OR 0,88 (0,50-1,51)</i></li> <li>- arrêt du traitement (toxicité des AB) : OR 0,87 (0,57-1,32)</li> <li>- guérison clinique dans les neutropénies avec documentation bactériologique : OR 1,56 (1,05-2,31)</li> <li>- néphrotoxicité : OR 0,30 (0,16-0,59)</li> </ul>

Remarque : pas d'intérêt, sauf sur la toxicité auditive ; incitation à utiliser la ciprofloxacine plutôt qu'un aminoside, les deux étant associés à une bêtalactamine..

**Tableau 13. CYCLING. Séries chronologiques\*(depuis 1997)**

\* pas de RCT ni d'étude avant-après

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Étude/Population	Type de <i>cycling</i>	Résultats
<b>Aubert, 2005 (3)</b>	Série chronologique Service de réanimation de 15 lits Pas de modification des procédures en hygiène	1 <sup>re</sup> période : 12 mois pas de restriction des FQ 2 <sup>e</sup> période : 6 mois restriction de l'utilisation des FQ → macrolides/aminosides 3 <sup>e</sup> période : 12 mois restriction supprimée	<ul style="list-style-type: none"> <li>réponse clinique : pas de différence significative entre les 3 périodes</li> <li>VAP avec isolement de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> R à la ciprofloxacine :                              ↘ entre 1<sup>re</sup> et 3<sup>e</sup> période                              p &lt; 0,05</li> <li>données bactériologiques :                              * pas de différence significative :                              → écologie bactérienne                              → sensibilité des BG -                              * ↘ incidence des SARM entre 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> période :                              29,9 % et 18,2 % p = 0,03</li> </ul>
<b>Bradley, 1999 (8)</b>	Série chronologique Patients neutropéniques fébriles Traitement empirique Colonisation importante par des VRE	- 4 premiers mois : ceftazidime (cefta) - 4 mois suivants : cefta → tazocilline + mesures hygiène + + + - 4 mois suivants : réintroduction cefta avec mesures hygiènes identiques	- 57 % VRE + infections à VRE - 29 % VRE durant 4 premiers mois (p < 0,002) - 8 % VRE 4 mois suivants (p < 10 <sup>-4</sup> ) - 36 % VRE + infections à VRE
<b>Brown, 2005 (9)</b>	Revue de synthèse 4 études 3 études chronologiques 1 essai clinique contrôlé	- 2 études : <i>cycling</i> d'ATB de la même famille (aminosides) - 1 étude : cefta → tazocilline → cefta - 1 étude : <i>switch</i> mensuel : genta → tazocilline → ceftazidime	Trop de variabilité dans les études pour conclure : - unités de soins différentes - durées différentes - colonisation et infection non précisées



<p><b>Bruno-Murtha, 2005 (10)</b></p>	<p>Série chronologique</p> <p>2 hôpitaux : 1 universitaire 1 hôpital général</p> <p>2 484 patients en médecine ou chirurgie</p>	<p>- période 1 : témoin 6 mois - période 2 : <i>cycling</i> 8 protocoles de 4 mois (changement de famille d'AB entre chaque période)</p>	<p>Ratio taux incidence entre période 1 et période 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• effets secondaires : <ul style="list-style-type: none"> <li>- hôpital univ : 1,6 (-0,2-13,3)</li> <li>- hôpital général : 1,1 (0,2-4,8)</li> </ul> </li> <li>- infections nosocomiales <ul style="list-style-type: none"> <li>• pneumopathies acquises sous ventilation : <ul style="list-style-type: none"> <li>- hôpital univ : 0,3 (0,1-1,4)</li> <li>- hôpital général : 0</li> </ul> </li> <li>• infection urinaire sur sonde : <ul style="list-style-type: none"> <li>- hôpital univ : 0,8 (0,1-4,2)</li> <li>- hôpital général : 0,6 (0,1-5,7)</li> </ul> </li> <li>• sepsis sur KTC : <ul style="list-style-type: none"> <li>- hôpital univ : 0</li> <li>- hôpital général : 0</li> </ul> </li> <li>• colite à <i>C. difficile</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- hôpital univ : 1,7 (0,6-5,0)</li> <li>- hôpital général : 0,7 (0,2-1,9)</li> </ul> </li> <li>• BGN R ceftazidime : <ul style="list-style-type: none"> <li>- hôpital univ : 0,4 (0,2-0,8)</li> </ul> </li> </ul> <p>p = 0,006</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hôpital général : 0,7 (0,3-1,7) ns</li> <li>• BGN R céfotaxime : <ul style="list-style-type: none"> <li>- hôpital univ : 0,6 (0,3-0,96)</li> </ul> </li> </ul> <p>p = 0,03</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hôpital général : 1,0 (0,5-1,8) ns</li> <li>• VRE : <ul style="list-style-type: none"> <li>- hôpital univ : 0,2 (0,0-0,9) p = 0,03</li> <li>- hôpital général : 1,0 (0,2-4,8) ns</li> </ul> </li> <li>• MRSA : <ul style="list-style-type: none"> <li>- hôpital univ : 1,2 (0,8-1,9) ns</li> <li>- hôpital général : 1,8 (0,9-3,6) ns</li> </ul> </li> </ul> </li></ul>
<p><b>Dominguez, 2000 (23)</b></p>	<p>Série chronologique</p> <p>Service hématologie 271 patients neutropéniques</p>	<p>- période 1 : témoin 6 mois (n = 132) cefta + vanco - période 2 : 4 mois (n = 59) imipénème - période 3 : 5 mois (n = 67) aztréonam + céfazoline - période 4 : 4 mois (n = 37) clindamycine + ciprofloxacine</p>	<p>↳ réponse clinique ⊕ :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 48 % période 1</li> <li>- 42 % période 2</li> <li>- 30 % période 3</li> <li>- 41 % période 4</li> </ul> <p style="text-align: right;">} ns</p> <p>↳ durée de séjour : de 17,7 jours avant <i>cycling</i> à 10 jours à la fin de la période 4</p>

			<p>↳ résultats bactériologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↗ G<sup>+</sup> de 50 à 65 %</li> <li>• Entérocoques : ↗ de 7 % à 24 % p &lt; 0,001</li> <li>• ↘ infections à <i>E. cloacae</i> de 13 % à 3 % p &lt; 0,005</li> </ul>
<p><b>Gruson, 2003 (36)</b></p>	<p>Série chronologique</p> <p>Réa 16 lits</p> <p>2 856 patients</p> <p>Pneumopathie acquise sous ventilation (VAP)</p> <p>pas de modifications des procédures en hygiène</p>	<p>. Période 1 : 2 ans (n = 1 004) témoin</p> <p>. Période 2 : 2 ans (n = 1 029) programme de <i>cycling</i> : restriction de ceftazidime et ciprofloxacine et rotation des autres ATB tous les mois</p> <p>. Période 3 : 3 ans (n = 823) <i>cycling</i> en routine choix des ATB selon les recommandations de l'ATS (avec réintroduction de la ceftazidime et de la ciprofloxacine)</p>	<p>- VAP microbiologiquement documentées en diminution :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Période 1 : 23 %</li> <li>• Période 2 : 15,7 % p = 0,002</li> <li>• Période 3 : 16,3 %</li> </ul> <p>- ↘ incidence des VAP précoces :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Période 1 : 13,5 % p = 0,02</li> <li>• Période 2 : 9,2 % entre 1 et 3</li> <li>• Période 3 : 5,9 %</li> </ul> <p>↗ VAP tardives :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Période 1 : 86,6 % p = 0,02</li> <li>• Période 2 : 90,6 % entre 1 et 3</li> <li>• Période 3 : 94 %</li> </ul> <p>- Variation d'incidence des BGN potentiellement R : <i>P. aeruginosa</i>, <i>B. cepacia</i>, <i>S. maltophilia</i>, <i>A. baumannii</i> (p = 0,14)</p> <p>- ↘ % des souches <i>B. cepacia</i> (p = 0,05)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Période 1 : 11,7 %</li> <li>. Période 2 : 7,4 %</li> <li>. Période 3 : 3,7 %</li> </ul> <p>- ↘ % des souches de <i>S aureus</i> de 20,2 % à 13,9 % entre périodes 1 et 3 : p = 0,04</p> <p>- Sensibilité des BGN potentiellement R en ↗ (p ≤ 0,05) en fonction des ATB administrés, en particulier tazocilline et céfépime</p>

<b>Hughes, 2004 (39)</b>	Série chronologique Hôpital universitaire Service recevant des patients transférés de réanimation ou d'un autre service 4 271 patients présentant une infection nosocomiale dans le service d'aval	- période 1 : 1 an (période témoin) sans mise en place de protocole AB - période 2 : 1 an ↪ groupe 1 (n = 2 088 patients) patients non concernés par le <i>cycling</i> durant leur séjour dans un service différent du service réanimation ↪ groupe 2 (n = 2 183 patients) patients hospitalisés en réa pendant un protocole de <i>cycling</i> (de 4 mois)	* délai de traitement entre le début de l'infection et l'initiation du traitement AB : - groupe 1 : 7,6 ± 0,8 j - groupe 2 : 13,0 ± 1,1 j      p < 0,001 * infections/100 admissions - groupe 1 : 19,7 - groupe 2 : 9,8      p < 0,0001 * infection à cocci G <sup>+</sup> résistant/100 admissions - groupe 1 : 2,5 - groupe 2 : 1,6      p = 0,04 * infections à BGN résistants/100 admissions : - groupe 1 : 1,0 - groupe 2 : 0,4      p = 0,03 * infections à <i>Clostridium difficile</i> /100 admissions : - groupe 1 : 0,7 - groupe 2 : 0,2      p = 0,05 * durée du traitement AB : - groupe 1 : 11,2 ± 0,9 - groupe 2 : 8,7 ± 0,5      p = 0,02 * durée de séjour : - groupe 1 : 18,8 ± 1,3 j - groupe 2 : 26,4 ± 1,7j      p = 0,0004 * décès : pas de différence significative entre les 2 groupes
<b>Merz, 2006 (57)</b>	Série chronologique Hôpital universitaire de 1 400 lits Service de réanimation médicale de 19 lits	- Période témoin (n = 242 patients) : prescription empirique de tous les AB anti G <sup>+</sup> , mais délivrance surveillée pour les AB à large spectre (à l'exception du céfépime pendant les 72 premières heures) - Période <i>cycling</i> (n = 930 patients) :	* incidence des infections à bacille à Gram négatif : - période témoin : 34/242      ns - <i>cycling</i> : 105/930 * mortalité des infections à bacille à Gram négatif : • pendant la période témoin : 21 % • pendant le <i>cycling</i> : 41 %

	1 172 patients	<p>4 classes d'AB par rotation de 3 mois la 1<sup>re</sup> année/4 mois la 2<sup>e</sup> année :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- céphalosporines</li> <li>- fluoroquinolones</li> <li>- carbapénèmes</li> <li>- pénicillines + inhibiteurs des bêtalactamines</li> <li>- compliance du traitement pendant le <i>cycling</i> : 48 %</li> </ul>	<p>p = 0,03</p> <p>* durée de séjour des infections à bacille à Gram négatif : <i>cycling</i> vs témoin : 13,8 j vs 9,1 p = 0,045</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AB inappropriés des infections à bacille à Gram négatif : témoin vs <i>cycling</i> 15 % vs 10 % ns</li> <li>- AB appropriés des infections à bacille à Gram négatif entre la période témoin et les 2 périodes de <i>cycling</i> : pas de différence significative</li> </ul>
<b>Moss, 2002 (64)</b>	<p>Série chronologique</p> <p>411 enfants</p> <p>Réanimation pédiatrique</p>	<p>7 cycles de 3 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cycle 1 : imipénème</li> <li>- cycle 2 : pipéracilline-tazobactam</li> <li>- cycle 3 : ceftazidime/céfépime + clindamycine</li> </ul>	<p>entre cycles 1 et 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prévalence de R bactérienne : 29,3 % → 23,9 %</li> <li>- taux de bactéries R pendant l'étude : stable avec 19,9 % des admissions</li> <li>- bactériémies nosocomiales : ↘ 27 %/aux autres services de réa p = 0,29</li> </ul>
<b>Raymond, 2001 (71)</b>	<p>Série chronologique</p> <p>Réa chir traumatolo</p> <p>1 456 admissions dont 540 patients infectés : pneumopathies, péritonites, sepsis</p>	<p>. Période 1 : 1 an période témoin (n = 699)</p> <p>. Période 2 : 1 an <i>cycling</i> sur 3 mois (n = 757) :</p> <p>_____</p> <p>ciprofloxacine ± clindamycine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tazocilline Pneumopathies</li> <li>- carbapénèmes</li> <li>- céfépime ± clindamycine</li> </ul> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- carbapénèmes</li> <li>- céfépime + métronidazole Sepsis ou péritonite</li> <li>- ciprofloxacine + clindamycine</li> <li>- tazocilline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre d'infections : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Période 1 : 42,3/100 admissions</li> <li>- Période 2 : 32,2/100 admissions</li> </ul> <p>p = 0,0001</p> </li> <li>• % infections à bactéries R : <ul style="list-style-type: none"> <li>- cocci G<sup>+</sup> R : <ul style="list-style-type: none"> <li>période 1 : 17,9 %</li> <li>période 2 : 25,4 %</li> </ul> <p>p = 0,015</p> </li> <li>- BGN R : <ul style="list-style-type: none"> <li>période 1 : 13,4 %</li> <li>période 2 : 5,8 %</li> </ul> <p>p = 0,0006</p> </li> </ul> </li> <li>• Compliance au <i>cycling</i> : 4/120 traitements inadéquats (3 %)</li> <li>• Taux d'infections à bactéries R : <ul style="list-style-type: none"> <li>- SARM : <ul style="list-style-type: none"> <li>période 1 : 3,4/100 admissions</li> <li>période 2 : 1,6/100 admissions</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

			<p><math>p = 0,02</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Staphylococcus epidermidis</i> méti R : période 1 : 7,0/100 admissions période 2 : 4,6/100 admissions <math>p = 0,05</math></li> <li>- Entérocoque genta R : période 1 : 2,4/100 admissions période 2 : 0,8/100 admissions <math>p = 0,01</math></li> <li>- VRE : période 1 : 1,6/100 admissions période 2 : 0,8/100 admissions <math>p = 0,17</math></li> <li>- <i>Pseudomonas</i> : période 1 : 2,9/100 admissions période 2 : 1,1/100 admissions <math>p = 0,01</math></li> <li>- <i>Acinetobacter</i> : période 1 : 3,0/100 admissions période 2 : 0,5/100 admissions <math>p = 0,0003</math></li> <li>- <i>B. cepacia</i>, <i>S. maltophilia</i>, <i>E. coli</i> : ns</li> <li>• Mortalité : période 1 : 38,1 %      <math>P &lt; 0,0001</math> période 2 : 15,5 %</li> <li>• Décès imputables à une infection : période 1 : 4/100 admissions cocci G<sup>+</sup> R période 2 : 1,2/100 admissions <math>p = 0,0006</math></li> </ul> <p>période 1 : 3/100 admissions BGN R</p>
--	--	--	---

			<p>période 2 : 0,3/100 admissions p &lt; 0,0001</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Journées de traitement AB, coût antibiothérapie, durée de séjour : ns</li> </ul>
<p><b>Sandiumenge, 2006 (78)</b></p>	<p>Série chronologique, 44 mois en réanimation, 2 677 patients, pneumopathie acquise sous ventilation</p>	<p>- 10 premiers mois : période contrôle (n = 794)</p> <p>- 12 mois suivants : priorisation (n = 626)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. 4 mois : pénèmes</li> <li>. 4 mois : C3G antipyo</li> <li>. 4 mois : tazocilline</li> </ul> <p>- 12 mois suivants : restriction (n = 568)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. 4 mois : tazocilline</li> <li>. 4 mois : C3G antipyo</li> <li>. 4 mois : pénèmes</li> </ul> <p>- 10 derniers mois = mixing ( plusieurs cycles) (n = 689) pénèmes/ciprofloxacine/clindamycine + C3G antipyo/tazocilline/pénèmes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Priorisation : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↗ taux incidence <i>A. baumannii</i> RR 4,2 (2,4-7,2) avec ↗ 15,5 fois de souches R pénèmes : 0,48 % à 7,6 %</li> <li>- ↗ taux incidence Entérobactéries : RR 1,5 (1,4-2,0)</li> <li>- E BLSE : 0,9 % → 3,8 % RR 4,2 (1,9-9,3)</li> <li>- ↗ taux <i>E. faecalis</i> 3,1 % à 5,6 % RR 1,7 (1,1-2,9)</li> </ul> </li> <li>• Restriction : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↗ taux incidence, <i>A. baumannii</i> : 4,1 % RR 2,2 (1,2-4,0)</li> <li>- ↗ souches R pénèmes : 3,6 % RR 8,4 (2,9-24,3)</li> <li>- ↗ taux incidence Entérobactéries : 18,8 %</li> <li>- contrôle des E. BLSE : 2,1 %</li> <li>- ↗ taux incidence <i>P. aeruginosa</i> : 9,5 % RR 1,4 (1,02-2,19)</li> <li>- retour <i>E. faecalis</i> au taux de base (4,2 %)</li> </ul> </li> <li>• Mixing : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retour taux de base <i>A. baumannii</i> mais souche R pénèmes = 3,8 % RR 3,8 (1,2-12,1)</li> <li>- taux incidence Entérobactéries 19 % RR 1,8 (1,4-2,4)</li> <li>- contrôle des E.BLSE : 2,2 %</li> <li>- ↗ taux incidence <i>P. aeruginosa</i> : 10 % RR 1,5 (1,0-2,2)</li> <li>- ↘ taux <i>E. faecalis</i> 2,5 %</li> </ul> </li> <li>• MRSA : ns durant les différentes périodes</li> </ul>

<p><b>Toltzis, 1998 (89)</b></p>	<p>Série chronologique Service de réanimation néonatale 1 062 nouveau-nés</p>	<p>- période témoin : (n = 548) utilisation AB sans aucune restriction</p> <p>- période <i>cycling</i> : rotation mensuelle gentamicine pipéracilline- tazobactam ceftazidime</p>	<p>- colonisation avec un BGN R · période témoin : 7,7 % • <i>cycling</i> : 10,7 % p &lt; 0,09</p> <p>- résistances : • résistance genta : p = 0,43 ns • résistance pipéra : p = 0,08 ns • résistance cefta : p = 0,09 ns</p> <p>- pas de différence significative quant à l'origine et nbre des infections nosocomiales entre les deux périodes ↳ 26 % BGN aux AB dans le <i>cycling</i> (3/34 étaient R à moins une molécule) ↳ 63,4 % cocci G ⊕ répartis uniformément dans les deux groupes</p> <p>- mortalité : 3,2 % durant le <i>cycling</i> 2,3 % durant période témoin p &lt; 0,18 ns</p>
<p><b>Van Loon, 2005 (90)</b></p>	<p>- Série chronologique - Hôpital universitaire - Service de réanimation chirurgicale de 8 lits - 16 mois d'étude - 341 patients</p>	<p>4 périodes :</p> <p>- période I : 4 mois lévofloxacine 500 mg IV/j</p> <p>- période II : 4 mois cefpirome 2 g IV x 2/j</p> <p>- période III : 4 mois lévofloxacine 500 mg/j</p> <p>- période IV : 4 mois pipéracilline-tazobactam 4,5 g x 3/j</p>	<p>- durée moyenne de traitement AB : de 5,4 ± 3,7 j à 10,8 ± 13,4 jours entre la période I et la IV p = 0,014 (↗ 24 %)</p> <p>- résultats bactériologiques :</p> <p>• niveaux d'acquisition de résistance à la lévofloxacine : - période I&amp;III : 23,1 et 16,8/1 000 jours d'exposition - période II&amp;IV : 5,3 et 5,0/1 000 jours d'exposition RR = 3,2 (1,4-7,1) p = 0,003</p> <p>• niveau d'acquisition de résistance au cefpirome : - période II : 14,8/1 000 jours d'exposition</p>



		<p>* si isolement d'une bactérie R : changement d'AB :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> choix : cotrimoxazole</li> <li>- 2<sup>e</sup> choix : méropénème</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- période I, III, IV : 13,3/1 000 jours d'exposition RR = 0,9 (0,4-1,7) p = 0,85 ns</li> <li>• niveau d'acquisition de résistance à pipéracilline-tazobactam :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- période IV : 16,3/1 000 jours d'exposition</li> <li>- période I, II, III : 9,0/1 000 jours d'exposition RR = 2,4 (1,2-4,8) p = 0,02</li> </ul> </li> <li>• globalement, les niveaux de résistance ont tendance à augmenter pendant les périodes I et III lévofloxacine : 29,6 et 37,9/1 000 jours d'exposition – vs les périodes II&amp;IV : 16,8 et 19,5/1 000 jours d'exposition – RR = 1,4 (0,9-2,3) p = 0,20</li> </ul>
--	--	---	--

Conclusions :

↳ Modèle mathématique → l'hétérogénéité des prescriptions est la voie la meilleure pour ↘ la pression de sélection conduisant à l'apparition de la résistance bactérienne ;

↳ Le type de *cycling* :

- même famille d'AB ou non ?
- service particulier ou hôpital entier ?
- scénario en ville et à l'hôpital ?
- durée de l'arrêt d'un AB et périodicité entre les cycles ?
- cause de *cycling* : prévention émergence des souches résistantes ou introduction pour contrôler une résistance en place ?

↳ *cycling* souvent associé à une restriction d'AB, avec des protocoles de contrôle des infections, améliorations dans les prescriptions d'AB en termes d'adhésion aux protocoles :

- dans la moitié des cas : introduction du *cycling* en réaction à un problème de résistance bactérienne ;
- néanmoins dans tous les cas, ↘ résistance chez les G<sup>⊖</sup>, moins net chez les G<sup>⊕</sup> et souvent sans effet.

<b>1<sup>er</sup> Auteur, Année</b>	<b>Type Étude/Population</b>	<b>Type d'intervention</b>	<b>Résultats</b>
<b>Kasiakou, 2005 (43)</b>	<p>Méta-analyse RCT comparant l'administration des mêmes ATB :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en perfusion continue</li> <li>- en discontinu</li> </ul> <p>730 patients</p> <p>7 études : 4 en réanimation 3 en hématologie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bêtalactamines : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ceftazidime (n = 2)</li> <li>- céfépime (n = 1)</li> <li>- tazocilline + céfamandole (n = 1)</li> </ul> </li> <li>• glycopeptides : <ul style="list-style-type: none"> <li>- vancomycine (n = 1)</li> </ul> </li> <li>• aminosides : <ul style="list-style-type: none"> <li>- sisomycine (n = 1)</li> <li>- tobramycine (n = 1)</li> </ul> </li> <li>- perfusion continue (n = 376)</li> <li>- traitement discontinu (n = 354)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• échec clinique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- discontinu vs continu : OR = 0,73 (0,53-1,01) ns</li> <li>- discontinu vs continu en tenant compte du poids du malade : OR = 0,70 (0,50-0,98)</li> <li>- discontinu vs continu en fonction de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- AB temps dépendants : OR = 0,80 (0,55-1,16)</li> <li>- AB concentration dépendants : OR = 0,58 (0,32-1,06)</li> </ul> </li> <li>- utilisation de BL : OR = 0,76 (0,49-1,17)</li> </ul> </li> <li>• mortalité : OR 0,89 (0,48-1,64)</li> <li>• néphrotoxicité : OR 0,91 (0,56-1,47)</li> </ul>
<b>Falagas, 2007 (29)</b>	<p>Revue systématique 12 études 8 RCT Traitement faibles doses vs traitement doses élevées</p>	<p>Comparaison de traitements antibiotiques par fluoroquinolones <i>per os</i> à faibles doses vs doses élevées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciprofloxacine</li> <li>- lévofloxacine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• développement de résistance bactérienne par la souche en cause dans le processus infectieux vis-à-vis de la molécule prescrite : pas de différence significative en fonction des doses</li> <li>• échec clinique ou bactériologique : pas de différence</li> <li>• toxicité : pas de différence</li> </ul>

Conclusion : la perfusion continue en tenant compte du poids du patient semble plus efficace pour les bêtalactamines (ceftazidime, céfépime, tazocilline, céfamandole).

**Tableau 15. DESESCALADE***Études publiées depuis 1997 :*

- de type série chronologique,
- ou essai contrôlé randomisé (RCT),
- ou étude avant-après avec groupe contrôle contemporain

1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Type Étude/Population	Mesures	Résultats
<b>EI Moussaoui, 2006 (25)</b>	RCT  Étude de non-infériorité  119 patients  pneumopathies communautaires	- Groupe 1 (n = 63) 3 jours amoxicilline IV + 5 jours amoxicilline <i>per os</i>  - Groupe 2 (n = 56) 3 jours amoxicilline IV + 5 jours placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guérison à J 10 : <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ en per protocole groupe 1 : 93 %      ns</li> <li>- groupe 2 : 93 %</li> </ul> </li> <li>↳ en ITT groupe 1 : 81 %      ns</li> <li>- groupe 2 : 89 %</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Éradication bactériologique à J 10 : groupe 1 : 95 %      ns</li> <li>- groupe 2 : 88 %</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guérison à J 28 : <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ en per protocole groupe 1 : 88 %      ns</li> <li>- groupe 2 : 90 %</li> </ul> </li> <li>↳ Éradication bactériologique à J 28 groupe 1 : 75 %      ns</li> <li>- groupe 2 : 88 %</li> </ul>
<b>Fine, 2003 (31)</b>	RCT  Étude de l'implémentation de recommandations AB sur la durée du traitement IV et durée hospitalisation  608 patients	- Groupe 1 : (n = 283 patients) Médecins ayant reçu des recommandations de politique AB par mail : - <i>switch</i> traitement IV/ <i>per os</i> - passage à la voie orale et sortie du patient - sortie directe du patient  - Groupe 2 (n = 325 patients) groupe contrôle sans recommandation particulière aux médecins	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée du traitement AB en IV groupe 1 : 3,0 j RR 1,23 (1,00-1,52) p = 0,06 groupe 2 : 4,0 j</li> <li>- Durée du séjour à l'hôpital : groupe 1 : 5,0 j groupe 2 : 5,0 j RR 1,16 (0,97 à 1,38)</li> <li>- Mortalité, complications, réhospitalisation : ns</li> </ul>

<p><b>Montini, 2007 (63)</b></p>	<p>RCT 28 services de pédiatrie 502 enfants de 1 mois à &lt; 7 ans pyélonéphrite</p>	<p>1. amoxicilline + ac clavulanique (50 mg/kg/j PO pendant 10 jours) 2. ceftriaxone (50 mg/kg/j 1 IV/j pendant 3 jours) puis amoxicilline + ac clavulanique (50 mg/kg/j PO pendant 7 jours)</p>	<p>- stérilisation des urines : idem dans les 2 groupes  - durée d'hospitalisation : ns groupe 1 : 5,17 jours groupe 2 : 5,05 jours  - effets secondaires : 3,6 % dans le groupe 1 (diarrhée)  - fixation scintigraphique rénale : -4 % (-11,1 % à 3,1 %) groupe 1 = 13,7 % groupe 2 = 17,7 %</p>
<p><b>Rello, 2004 (72)</b></p>	<p>Série chronologique Service de réanimation  115 patients intubés, présentant une VAP</p>	<p>- Traitement empirique protocole <i>cycling/mixing</i> Si pneumopathie tardive ou BPCO : association de deux antipycocyaniques  - 1<sup>re</sup> étape : administration AB à large spectre  - 2<sup>e</sup> étape : réévaluation à la 48<sup>e</sup> heure et désescalade : pénèmes → tazo tazo → C3G</p>	<p>- désescalade : • bithérapie vs monothérapie : RR 3,05 (1,34-6,96) • pénèmes monothérapie 5/19 (26,3 %) • pénèmes bithérapie 8/18 (44,4 %) • amikacine bithérapie 11/27 (40,7 %)  • pipéra-tazo monothérapie 2/8 (25 %) • pipéra-tazo bithérapie 3/14 (21,4 %) • ceftazidime bithérapie 11/19 (58 %) • céfépime monothérapie 3/8 (37,5 %) • céfépime bithérapie 4/10 (40 %) • ciprofloxacine bithérapie 4/15 (26,6 %)</p>

			<ul style="list-style-type: none"><li>- pas de désescalade quand cultures négatives (mortalité &gt; 19,4 %)</li><li>- taux de traitement inapproprié : 9 %</li><li>- sur 111 étiologies connues : 38 désescalades</li></ul>
--	--	--	---

Conclusion :

La désescalade au 3<sup>e</sup> jour n'induit pas de modification du pronostic (guérison clinique, guérison bactériologique, complications, mortalité) ni de la durée du séjour.

Tableau 16. Impact du délai et inadéquation du traitement : études de cohorte (depuis 1997)			
1 <sup>er</sup> Auteur, Année	Type étude	Type de comparaison	Résultats
Ibrahim, 2000 (40)	Étude de cohorte longitudinale  2 réanimations médicale et chirurgicale  492 patients bactériémiques	- Traitement adéquat n = 345 - Traitement inadéquat n = 147 (29,9 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mortalité durant l'hospitalisation : OR = 6,86 (5,09-9,24) p &lt; 0,001</li> <li>• durée de la ventilation mécanique : - inadéquat : 11,1 ± 12,6 j - adéquat : 6,9 ± 10,2 j p &lt; 0,001</li> <li>• durée cathéter central : - inadéquat : 12,1 j ± 13,6 j - adéquat : 7,0 j ± 9,9 j p &lt; 0,001</li> <li>• origine bactériémie quand traitement inadéquat : - communautaire (n = 193) - nosocomiale (n = 291) p &lt; 0,001 - ambulatoire (n = 8) communautaire vs ambulatoire : p &lt; 0,001 nosocomiale vs ambulatoire : p = 0,055</li> <li>• antibiothérapie préalable : inadéquat vs adéquat OR = 1,48 (1,26-1,75) p &lt; 0,001</li> <li>• micro-organismes quand traitement inadéquat : - VRE (n = 17) 100 % - Candida sp (n = 41) 95,1 % - SARM (n = 46) 32,6 % - SCN (n = 96) 21,9 % - <i>P. aeruginosa</i> (n = 22) 10 %</li> <li>• durée hospitalisation en réanimation : inadéquat : 13,5 ± 13,4 j adéquat : 9,2 ± 10,3 j p &lt; 0,001</li> </ul>

<p><b>Iregui, 2002 (41)</b></p>	<p>Étude de cohorte longitudinale</p> <p>Réanimation médicale</p> <p>1<sup>er</sup> épisode de pneumopathie acquise sous ventilation</p> <p>107 patients</p>	<p>Délai de début de traitement après diagnostic de pneumopathie</p> <p>Traitement adapté retardé : (n = 33) 28,6 h ± 5,8 h</p> <p>traitement adapté précoce (n = 74) 12,5 h ± 4,2 h (p &lt; 0,001)</p>	<p>- durée hospitalisation en réanimation avant pneumopathie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• traitement retardé : 4,7 ± 2,1 j</li> <li>• traitement précoce : 5,8 ± 2,8</li> </ul> <p>p = 0,059</p> <p>- durée hospitalisation avant pneumopathie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• traitement retardé : 5,4 ± 2,5 j</li> <li>• traitement précoce : 7,1 ± 3,9 j</li> </ul> <p>p = 0,032</p> <p>- mortalité en cours d'hospitalisation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• traitement retardé n = 23 (69,7 %)</li> <li>• traitement précoce n = 21 (28,4 %)</li> </ul> <p>p &lt; 0,01</p> <p>- bactériémie associée à la pneumopathie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• traitement retardé (n = 4) (12,1 %)</li> <li>• traitement précoce (n = 1) (1,4 %)</li> </ul> <p>p = 0,031</p>
<p><b>Kollef, 2000 (47)</b></p>	<p>Étude de cohorte longitudinale</p> <p>2 réanimations médicale et chirurgicale</p> <p>3 668 patients infectés à BGN</p>	<p>Traitement empirique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- période 1 : ceftazidime (n = 1 323 patients)</li> <li>- période 2 : ciprofloxacine (n = 1 243 patients)</li> <li>- période 3 : céfépime (n = 1 102 patients) (± vancomycine ou aminosides pendant les 3 périodes)</li> </ul>	<p>- mortalité : ns</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• période 1 : 206 patients (15,6 %)</li> <li>• période 2 : 204 patients (16,4 %)</li> <li>• période 3 : 179 patients (16,2 %)</li> </ul> <p>- traitement inadapté des infections nosocomiales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• période 1 : 6,1 %</li> <li>• période 2 : 4,7 %</li> <li>• période 3 : 4,5 %</li> </ul> <p>p = 0,15</p> <p>- traitement inadapté pour les infections à BGN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• période 1 : 4,4 %</li> <li>• période 2 : 2,1 %</li> <li>• période 3 : 1,6 %</li> </ul> <p>p &lt; 0,001</p>

Conclusion : impacts nocifs d'un traitement inadéquat ou d'un délai trop long de début de traitement antibiotique : sur le plan clinique, en particulier en termes de mortalité ainsi que sur le plan bactériologique, avec apparition de BMR et levures.



## Références bibliographiques

1. Adachi W, Bolding F, Armstrong R. Experience with vancomycin education and order sheet to limit vancomycin use. *Hospital Pharmacy* 1997;32:1370-3.
2. Arnold FW, McDonald LC, Smith RS, Newman D, Ramirez JA. Improving antimicrobial use in the hospital setting by providing usage feedback to prescribing physicians. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(4):378-82.
3. Aubert G, Carricajo A, Vautrin AC, Guyomarc'h S, Fonsale N, Page D, *et al.* Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2005;59(2):83-9.
4. Bailey TC, Ritchie DJ, McMullin ST, Kahn M, Reichley RM, Casabar E, *et al.* A randomized, prospective evaluation of an interventional program to discontinue intravenous antibiotics at two tertiary care teaching institutions. *Pharmacotherapy* 1997;17(2):277-81.
5. Benenson R, Magalski A, Cavanaugh S, Williams E. Effects of a pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality. *Acad Emerg Med* 1999;6(12):1243-8.
6. Berild D, Ringertz SH, Aabyholm G, Lelek M, Fosse B. Impact of an antibiotic policy on antibiotic use in a paediatric department. Individual based follow-up shows that antibiotics were chosen according to diagnoses and bacterial findings. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20(5):333-8.
7. Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, Samonis G, Christodoulou C, Chrysanthopoulou S, *et al.* Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2005;80(9):1146-56.
8. Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC, Sher HA, Goldstone AH, Scott GM. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(2):261-6.
9. Brown EM, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(1):6-9.
10. Bruno-Murtha LA, Bruschi J, Bor D, Li W, Zucker D. A pilot study of antibiotic cycling in the community hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(1):81-7.
11. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, *et al.* Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999;29(1):60-6.
12. Calil R, Marba ST, von NA, Tresoldi AT. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *Am J Infect Control* 2001;29(3):133-8.
13. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(9):699-706.
14. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, *et al.* Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290(19):2588-98.
15. Chu LA, Bratzler DW, Lewis RJ, Murray C, Moore L, Shook C, *et al.* Improving the quality of care for patients with pneumonia in very small hospitals. *Arch Intern Med* 2003;163(3):326-32.
16. Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998;128(12 Pt 1):989-95.
17. Coenen S, Van RP, Michiels B, Denekens J. Optimizing antibiotic prescribing for acute cough in general practice: a cluster-randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(3):661-72.
18. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Review* 2005;Issue 4:CD003543.
19. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Holmes A, *et al.* Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis* 2006;12(2):211-6.

20. Dayton CS, Ferguson JS, Hornick DB, Peterson MW. Evaluation of an Internet-based decision-support system for applying the ATS/CDC guidelines for tuberculosis preventive therapy. *Med Decis Making* 2000;20(1):1-6.
21. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000;355(9208):973-8.
22. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001;110(6):451-7.
23. Dominguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders CC, Sanders WE. A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(1 Suppl):S4-S8.
24. Dranitsaris G, Spizzirri D, Pitre M, McGeer A. A randomized trial to measure the optimal role of the pharmacist in promoting evidence-based antibiotic use in acute care hospitals. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17(2):171-80.
25. el Moussaoui R, de Borgie CAJM, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GEL, *et al.* Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006;332(7554):1355.
26. Elphick HE, Tan A. Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Review* 2005;Issue 2:CD002007.
27. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, *et al.* A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 1998;338(4):232-8.
28. Falagas ME, Matthaiou DK, Bliziotis IA. The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(4):639-47.
29. Falagas ME, Bliziotis IA, Rafailidis PI. Do high doses of quinolones decrease the emergence of antibacterial resistance? A systematic review of data from comparative clinical trials. *J Infect* 2007;55(2):97-105.
30. File TM, Mandell LA, Tillotson G, Kostov K, Georgiev O. Gemifloxacin once daily for 5 days versus 7 days for the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, multicentre, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(1):112-20.
31. Fine MJ, Stone RA, Lave JR, Hough LJ, Obrosky DS, Mor MK, *et al.* Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2003;115(5):343-51.
32. Fowler S, Webber A, Cooper BS, Phimister A, Price K, Carter Y, *et al.* Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(5):990-5.
33. Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD, Wennberg DE, Smith RP, Prato BS. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med* 1997;157(15):1689-94.
34. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002;2(4):231-42.
35. Grayson ML, Melvani S, Kirsas SW, Cheung S, Korman AM, Garrett MK, *et al.* Impact of an electronic antibiotic advice and approval system on antibiotic prescribing in an Australian teaching hospital. *Med J Aust* 2004;180(9):455-8.
36. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bui N, Pereyre S, *et al.* Strategy of antibiotic rotation: long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2003;31(7):1908-14.
37. Gurns JG, Yancey RW, Jr., Hamilton CA, Kubilis PS. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy* 1999;19(12):1369-77.
38. Harrison A, Karim SA, Floyd K, Lombard C, Lurie M, Ntuli N, *et al.* Syndrome packets and health worker training improve sexually transmitted disease case management in rural South Africa: randomized controlled trial. *AIDS* 2000;14(17):2769-79.
39. Hughes MG, Evans HL, Chong TW, Smith RL, Raymond DP, Pelletier SJ, *et al.* Effect of an intensive care unit rotating empiric antibiotic schedule on the development of hospital-acquired infections on the non-intensive care unit ward. *Crit Care Med* 2004;32(1):53-60.

40. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118(1):146-55.
41. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122(1):262-8.
42. John JF, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997;24(3):471-85.
43. Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5(9):581-9.
44. Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2005;118(11):1196-207.
45. Keren R, Chan E. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children. *Pediatrics* 2002;109(5):E70.
46. Khan R, Cheesbrough J. Impact of changes in antibiotic policy on *Clostridium difficile*-associated diarrhoea (CDAD) over a five-year period in a district general hospital. *J Hosp Infect* 2003;54(2):104-8.
47. Kollef MH, Ward S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W, *et al.* Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 2000;28(10):3456-64.
48. Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1062-6.
49. Lautenbach E, Larosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB, Fishman NO. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. *Clin Infect Dis* 2003;36(4):440-6.
50. Leverstein-van Hall MA, Fluit AC, Blok HEM, Box ATA, Peters EDJ, Weersink AJL, *et al.* Control of nosocomial multiresistant Enterobacteriaceae using a temporary restrictive antibiotic agent policy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(11):785-91.
51. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(9):783-90.
52. Lutters M, Vogt N. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database of Systematic Review* 2002; Issue 3:CD001535.
53. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA* 2000;283(6):749-55.
54. McNulty C, Logan M, Donald IP, Ennis D, Taylor D, Baldwin RN, *et al.* Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(5):707-11.
55. Melander E, Bjorgell A, Bjorgell P, Ovhed I, Molstad S. Medical audit changes physicians' prescribing of antibiotics for respiratory tract infections. *Scand J Prim Health Care* 1999;17(3):180-4.
56. Mercer KA, Chintalapudi SR, Visconti EB. Impact of targeted antibiotic restriction on usage and cost in a community hospital. *J Pharm Technol* 1999;15:79-84.
57. Merz LR, Warren DK, Kollef MH, Fridkin SK, Fraser VJ. The impact of an antibiotic cycling program on empirical therapy for gram-negative infections. *Chest* 2006;130(6):1672-8.
58. Metlay JP, Camargo CA, MacKenzie T, McCulloch C, Maselli J, Levin SK, *et al.* Cluster-randomized trial to improve antibiotic use for adults with acute respiratory infections treated in emergency departments. *Ann Emerg Med* 2007;50(3):221-30.
59. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004;125(5):1791-9.
60. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short compared with standard duration



of antibiotic treatment for urinary tract infection: a systematic review of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2002;87(2):118-23.

61. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Review* 2003;1:CD003966.

62. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database of Systematic Review* 2005;2:CD004682.

63. Montini G, Toffolo A, Zucchetto P, Dall'Amico R, Gobber D, Calderan A, *et al.* Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007;335(7616):386.

64. Moss WJ, Beers MC, Johnson E, Nichols DG, Perl TM, Dick JD, *et al.* Pilot study of antibiotic cycling in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30(8):1877-82.

65. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7399):1111.

66. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Review* 2003;Issue 3.

67. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus Beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;328:668.

68. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database of Systematic Review* 2006;CD003344.

69. Perez A, Dennis RJ, Rodriguez B, Castro AY, Delgado V, Lozano JM, *et al.* An interrupted time series analysis of parenteral antibiotic use in Colombia. *J Clin Epidemiol* 2003;56(10):1013-20.

70. Phillips KF, Crain HC. Effectiveness of a pneumonia clinical pathway: quality and financial outcomes. *Outcomes Manag Nurs Pract* 1998;2(1):16-22.

71. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruett TL, *et al.* Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29(6):1101-8.

72. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodriguez A, Gualis B, Boque C, *et al.* De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32(11):2183-90.

73. Richards MJ, Robertson MB, Dartnell JG, Duarte MM, Jones NR, Kerr DA, *et al.* Impact of a web-based antimicrobial approval system on broad-spectrum cephalosporin use at a teaching hospital. *Med J Aust* 2003;178(8):386-90.

74. Richardson LP, Wiseman SW, Malani PN, Lyons MJ, Kauffman CA. Effectiveness of a vancomycin restriction policy in changing the prescribing patterns of house staff. *Microb Drug Resist* 2000;6(4):327-30.

75. Roede BM, Bresser P, el Moussaoui R, Krouwels FH, van den Berg BT, Hooghiemstra PM, *et al.* Three vs. 10 days of amoxicillin-clavulanic acid for type 1 acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind study. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(3):284-90.

76. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4(8):519-27.

77. Saizy-Callaert S, Causse R, Furhman C, Le Paih MF, Thebault A, Chouaid C. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *J Hosp Infect* 2003;53(3):177-82.

78. Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A, Vidaur L, Canadell L, Olona M, *et al.* Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(6):1197-204.

79. Shojania KG, Yokoe D, Platt R, Fiskio J, Ma'luf N, Bates DW. Reducing vancomycin use utilizing a computer guideline: results of a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1998;5(6):554-62.

80. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):505-11.

81. Sintchenko V, Iredell JR, Gilbert GL, Coiera E. Handheld computer-based decision support

reduces patient length of stay and antibiotic prescribing in critical care. *J Am Med Inform Assoc* 2005;12(4):398-402.

82. Sirinavin S, Suvanakoot P, Sathapatayavongs B, Malatham K. Effect of antibiotic order form guiding rational use of expensive drugs on cost containment. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998;29(3):636-42.

83. Småbrekke L, Berild D, Giæver A, Myrbakk T, Fuskevåg A, Ericson JU, *et al.* Educational intervention for parents and healthcare providers leads to reduced antibiotic use in acute otitis media. *Scand J Infect Dis* 2002;34(9):657-9.

84. Solomon DH, Van HL, Glynn RJ, Baden L, Curtis K, Schrage H, *et al.* Academic detailing to improve use of broad-spectrum antibiotics at an academic medical center. *Arch Intern Med* 2001;161(15):1897-902.

85. Sondergaard J, Andersen M, Stovring H, Kragstrup J. Mailed prescriber feedback in addition to a clinical guideline has no impact: a randomised, controlled trial. *Scand J Prim Health Care* 2003;21(1):47-51.

86. Steinman MA, Ranji SR, Shojania KG, Gonzales R. Improving antibiotic selection: a systematic review and quantitative analysis of quality improvement strategies. *Med Care* 2006;44(7):617-28.

87. Thursky KA, Buising KL, Bak N, Macgregor L, Street AC, Macintyre CR, *et al.* Reduction of broad-spectrum antibiotic use with computerized decision support in an intensive care unit. *Int J Qual Health Care* 2006;18(3):224-31.

88. Toltzis P, Yamashita T, Vilt L, Green M, Morrissey A, Spinner-Block S, *et al.* Antibiotic restriction does not alter endemic colonization with resistant gram-negative rods in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1998;26(11):1893-9.

89. Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C, Salvator A, Walsh M, Zetts L, *et al.* The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic-resistant bacilli in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2002;110(4):707-11.

90. van Loon HJ, Vriens MR, Fluit AC, Troelstra A, van der Werken C, Verhoef J, *et al.* Antibiotic rotation and development of gram-negative antibiotic resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(5):480-7.

91. Walker SE. Physicians' acceptance of a performatted pharmacy intervention chart note in a community hospital antibiotic step down program. *J Pharm Technol* 1998;14:141-5.

92. Wyatt JC, Paterson-Brown S, Johanson R, Altman DG, Bradburn MJ, Fisk NM. Randomised trial of educational visits to enhance use of systematic reviews in 25 obstetric units. *BMJ* 1998;317(7165):1041-6.

93. Zanetti G, Flanagan HL, Cohn LH, Giardina R, Platt R. Improvement of intraoperative antibiotic prophylaxis in prolonged cardiac surgery by automated alerts in the operating room. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(1):13-6.

94. Antibiotic cycling can reduce resistance, but it may cost more--in the short run. *Perform Improv Advis* 2005;9(5):57-8, 49.

95. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital : recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 1997.

96. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Analyse de la littérature et gradation des recommandations. Guide méthodologique. Paris: ANAES; 2000.

97. Ahmad Hasali MA, Mohamed Ibrahim MI, Sulaiman Syed SA, Ahmad Z, Ahmad Hasali JB. A clinical and economic study of community-acquired pneumonia between single versus combination therapy. *Pharmacy world & amp* 2005;27(3):249-53.

98. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney MP, Corrigan J, McConnell JB. Use of a treatment protocol in the management of community-acquired lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(3):387-94.

99. Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(5):1356-8.

100. Ali MH, Kalima P, Maxwell SRJ. Failure to implement hospital antimicrobial prescribing guidelines: a comparison of two UK academic centres. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(5):959-62.

101. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated

- pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416.
102. Anderson DJ, Engemann JJ, Harrell LJ, Carmeli Y, Reller LB, Kaye KS. Predictors of mortality in patients with bloodstream infection due to ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(5):1715-20.
103. Andes D, Anon J, Jacobs MR, Craig WA. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med* 2004;24(2):477-502.
104. Anglim AM, Klym B, Byers KE, Scheld WM, Farr BM. Effect of a vancomycin restriction policy on ordering practices during an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Arch Intern Med* 1997;157(10):1132-6.
105. Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, *et al.* Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(5):842-8.
106. Aouizerate P, Guizard M. Création de kits d'antibioprophylaxie chirurgicale : évaluation de l'impact sur les habitudes de prescription. *Thérapie* 2002;57(3):214-28.
107. Apisarnthanarak A, Danchaiwitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey TC, *et al.* Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis* 2006;42(6):768-75.
108. Armitage K, Woodhead M. New guidelines for the management of adult community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20(2):170-6.
109. Arnaud I, Elkouri D, N'Guyen JM, Foucher Y, Karam G, Lepage JY, *et al.* Impact de recommandations locales sur la qualité de l'antibiothérapie dans l'infection urinaire : Audit clinique dans 2 services d'un hôpital universitaire. *Presse Méd* 2005;34(22):1697-702.
110. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database of Systematic Review* 2005; Issue 4:CD003539.
111. Arroll B, Kenealy T, Kerse N. Do delayed prescriptions reduce the use of antibiotics for the common cold? A single-blind controlled trial. *J Fam Pract* 2002;51(4):324-8.
112. Aubert G, Carricajo A. Place du laboratoire dans le choix et le suivi pharmacodynamique de l'antibiothérapie des infections sévères. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23(7):704-13.
113. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le TY, Girault C, *et al.* Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: The PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34(11):2758-65.
114. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, *et al.* Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):440-4.
115. Bager F. DANMAP: monitoring antimicrobial resistance in Denmark. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14(4):271-4.
116. Bantar C, Franco D, Heft C, Vesco E, Arango C, Izaguirre M, *et al.* Alternative indicators for monitoring the quality of a continuous intervention program on antibiotic prescribing during changing healthcare conditions. *J Chemother* 2005;17(3):277-82.
117. Barenfanger J, Short MA, Groesch AA. Improved antimicrobial interventions have benefits. *J Clin Microbiol* 2001;39(8):2823-8.
118. Barlow G, Nathwani D, Williams F, Ogston S, Winter J, Jones M, *et al.* Reducing door-to-antibiotic time in community-acquired pneumonia: Controlled before-and-after evaluation and cost-effectiveness analysis. *Thorax* 2007;62(1):67-74.
119. Bas-Théron F, Chevrier-Fatome C, Duhamel G. L'encadrement et le contrôle de la médecine ambulatoire étude d'administration comparée : Allemagne, Angleterre, Etats-Unis, Pays-Bas. Paris: IGAS; 2002.
120. Beaucaire GF. Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? 2ème partie Améliorer la prescription d'antibiotiques à l'hôpital : comment ? Formation, organisation, évaluation : évaluation et action. *Med Mal Inf* 2003;33(1):93S-104S.
121. Behre G, Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Paaz U, Wilhelm M, *et al.* Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1998;76(2):73-80.
122. Belfer RA, Gittelman MA, Muniz AE. Management of febrile infants and children by pediatric emergency medicine and emergency



medicine: comparison with practice guidelines. *Pediatr Emerg Care* 2001;17(2):83-7.

123. Belongia EA, Sullivan BJ, Chyou PH, Madagame E, Reed KD, Schwartz B. A community intervention trial to promote judicious antibiotic use and reduce penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage in children. *Pediatrics* 2001;108(3):575-83.

124. Belongia EA, Knobloch MJ, Kieke BA, Davis JP, Janette C, Besser RE. Impact of statewide program to promote appropriate antimicrobial drug use. *Emerg Infect Dis* 2005;11(6):912-20.

125. Berends BR, van den Bogaard AE, Van KF, Sniijders JM. Human health hazards associated with the administration of antimicrobials to slaughter animals. Part II. An assessment of the risks of resistant bacteria in pigs and pork. *Vet Q* 2001;23(1):10-21.

126. Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101(36):13285-90.

127. Berild D, Ringertz SH, Lelek M, Fosse B. Antibiotic guidelines lead to reductions in the use and cost of antibiotics in a university hospital. *Scand J Infect Dis* 2001;33(1):63-7.

128. Bédos JP, Legriel S, Henry-Lagarrigue M, Abbosh N. Pneumonies communautaires graves: les nouvelles stratégies antibiotiques. In: Société de Réanimation de langue Française, Robert R, ed. *Actualités en réanimation et urgences* 2007. Paris: Elsevier; 2007. p. 334-49.

129. Blanc P, Von Elm BE, Geissler A, Granier I, Boussuges A, Durand-Gassel J. Economic impact of a rational use of antibiotics in intensive care. *Intensive Care Med* 1999;25(12):1407-12.

130. Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, Decruyenaere J, De Waele J, Hoste E, *et al.* Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(6):575-9.

131. Bochicchio GV, Smit PA, Moore R, Bochicchio K, Auwaerter P, Johnson SB, *et al.* Pilot study of a web-based antibiotic decision management guide. *J AM Coll Surg* 2006;202(3):459-67.

132. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(11 Suppl):S495-S512.

133. Bolon MK, Morlote M, Weber SG, Koplan B, Carmeli Y, Wright SB. Glycopeptides are no more effective than beta-lactam agents for prevention of surgical site infection after cardiac surgery: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;38(10):1357-63.

134. Bolon MK, Arnold AD, Feldman HA, Goldmann DA, Wright SB. An antibiotic order form intervention does not improve or reduce vancomycin use. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(12):1053-8.

135. Bonhoeffer S, Lipsitch M, Levin BR. Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94(22):12106-11.

136. Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE, van der Geest S, De Leeuw PW, van Tiel FH, *et al.* Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1820-4.

137. Bonten MJ, Austin DJ, Lipsitch M. Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. *Clin Infect Dis* 2001;33(10):1739-46.

138. Boselli E, Breilh D, Duflo F, Saux MC, Debon R, Chassard D, *et al.* Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of cefepime administered in continuous infusion in critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 2003;31(8):2102-6.

139. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Poupelin JC, Saux MC, Chassard D, *et al.* Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30(5):989-91.

140. Bourgoin A, Martin C. Choix des antibiotiques et des antifongiques pour le traitement d'un péritonite. In: Société de Réanimation de langue Française, Robert R, ed. *Actualités en réanimation et urgences* 2007. Paris: Elsevier; 2007. p. 218-33.

141. Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, Ben HR, Thabet H, Amamou M. Impact d'une politique de prescription d'antibiotiques dans un service de réanimation Tunisien. *Med Mal Inf* 2006;36(9):460-5.

142. Bronzwaer S, Lonroth A, Haight R. The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Euro Surveill* 2004;9(1):30-4.



143. Brun-Buisson C. Associations d'antibiotiques ou monothérapie dans les infections graves en réanimation? In: Société de Réanimation de langue Française, Robert R, ed. Actualités en réanimation et urgences 2007. Paris: Elsevier; 2007. p. 463-73.
144. Buisson KL, Thursky KA, Bak N, Skull S, Street A, Presneill JJ, *et al.* Antibiotic prescribing in response to bacterial isolates in the intensive care unit. *Anaesth Intensive Care* 2005;33(5):571-7.
145. Byington CL, Castillo H, Gerber K, Daly JA, Brimley LA, Adams S, *et al.* The effect of rapid respiratory viral diagnostic testing on antibiotic use in a children's hospital. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(12):1230-4.
146. Byl B, Jacobs F, Wallemacq P, Rossi C, de Francquen P, Cappello M, *et al.* Vancomycin penetration of uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(6):2015-7.
147. Canton R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, *et al.* Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 11(9):690-703.
148. Carlet J, Herida M. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital : Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. *Presse Méd* 1998;27(33):1687-93.
149. Carlet J. Entretien avec J. Carlet. A propos du texte de consensus sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. *Presse Méd* 1998;27(33):1692-3.
150. Carlet J, Tabah A. Antibiothérapie des états infectieux graves. *Med Mal Inf* 2006;36(6):299-303.
151. Carlet J, Jarlier V, Regnier B. La résistance aux antibiotiques à l'hôpital. *ADSP* 1998;(23):21-3.
152. Casalino E. Antibiothérapie des états septiques aux urgences. In: Société de Réanimation de langue Française, Robert R, ed. Actualités en réanimation et urgences 2007. Paris: Elsevier; 2007. p. 387-410.
153. Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(9):2756-64.
154. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334(7599):889.
155. Chang DC, Wilson SE. Meta-analysis of the clinical outcome of carbapenem monotherapy in the adjunctive treatment of intra-abdominal infections. *Am J Surg* 1997;174(3):284-90.
156. Charbonneau P, Bouchet B, Daubin C, Guillotin D, Ramakers M, du Cheyron D, *et al.* Faut-il réduire l'utilisation des fluoroquinolones à l'hôpital? In: Société de Réanimation de langue Française, Robert R, ed. Actualités en réanimation et urgences 2007. Paris: Elsevier; 2007. p. 497-502.
157. Charbonneau P, Parienti J, Thibon P, Ramakers M, Daubin C, du Cheyron D, *et al.* Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006;42(6):778-84.
158. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(7):867-903.
159. Chastre J, Luyt CE, Combes A, Trouillet JL. Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimens for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):S75-S81.
160. Chastre J, Luyt CE, Combes A, Trouillet JL. Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique: conduite du traitement antibiotique. In: Société de Réanimation de langue Française, Robert R, ed. Actualités en réanimation et urgences 2007. Paris: Elsevier; 2007. p. 419-29.
161. Chastre J. Ventilator-associated pneumonia: what is new? *Surgical infections* 2006;7(Suppl 2):S81-S85.
162. Chiang WC, Chen SY, Chien KL, Wu GH, Yen AM, Su CP, *et al.* Predictive model of antimicrobial-resistant gram-negative bacteremia at the ED. *Am J Emerg Med* 2007;25(6):597-607.
163. Choutet P. Comment développer une politique antibiotique rigoureuse en France? *Bull Acad Natl Med* 2004;188(8):1283-95.
164. Christakis DA, Zimmerman FJ, Wright JA, Garrison MM, Rivara FP, Davis RL. A randomized controlled trial of point-of-care evidence to improve the antibiotic prescribing practices for otitis media in children. *Pediatrics* 2001;107(2):E15.

165. Cousson J, Floch T, Vernet-Garnier V, Appriou M, Petit JS, Jovenin N, *et al.* Intérêt pharmacodynamique de la perfusion continue vs l'administration intermittente de ceftazidime dans les pneumonies nosocomiales sévères. *Pathologie-biologie* 2005;53(8-9):546-50.
166. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26(1):1-10.
167. Craven DE, Palladino R, McQuillen DP. Healthcare-associated pneumonia in adults: Management principles to improve outcomes. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18(4):939-62.
168. Croce MA, Fabian TC, Waddle-Smith L, Melton SM, Minard G, Kudsk KA, *et al.* Utility of Gram's stain and efficacy of quantitative cultures for posttraumatic pneumonia: a prospective study. *Ann Surg* 1998;227(5):743-51.
169. Cunney RJ, McNamara EB, Alansari N, Loo B, Smyth EG. The impact of blood culture reporting and clinical liaison on the empiric treatment of bacteraemia. *J Clin Pathol* 1997;50(12):1010-2.
170. Cunney RJ, Smyth EG. The impact of laboratory reporting practice on antibiotic utilisation. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14(1):13-9.
171. Cuthbertson BH, Thompson M, Sherry A, Wright MM, Bellingan GJ, Intensive Care Society. Antibiotic-treated infections in intensive care patients in the UK. *Anaesthesia* 2004;59(9):885-90.
172. Damas P, Canivet JL, Ledoux D, Monchi M, Melin P, Nys M, *et al.* Selection of resistance during sequential use of preferential antibiotic classes. *Intensive Care Med* 2006;32(1):67-74.
173. Damas P, Garweg C, Monchi M, Nys M, Canivet J, Ledoux D, *et al.* Combination therapy versus monotherapy: a randomised pilot study on the evolution of inflammatory parameters after ventilator associated pneumonia. *Crit Care* 2006;10(2):R52.
174. Dawson KP. Rational prescribing for childhood pneumonia. *J Qual Clin Pract* 2001;21(3):86-8.
175. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, *et al.* Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9389):1011-6.
176. Decouchon C, Schwebel C, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Barnoud D, Hammer L, *et al.* Antibiothérapies en perfusion continue en réanimation. In: Société de Réanimation de langue Française, Robert R, ed. *Actualités en réanimation et urgences* 2007. Paris: Elsevier; 2007. p. 475-93.
177. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, *et al.* A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33(8):1295-301.
178. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30(4):536-55.
179. Dennesen PJ, van d, V, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1371-5.
180. Depuydt P, Blot S. Antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: de-escalation in the real world. *Crit Care Med* 2007;35(2):632-3.
181. Depuydt PO, Blot SI, Benoit DD, Claeys GW, Verschraegen GL, Vandewoude KH, *et al.* Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34(3):653-9.
182. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux 2002. <<http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2002/02-21/a0212060.htm>> .
183. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. CIRCULAIRE N°DHOS/ED/DGS/SD5C/2006/163 du 7 avril 2006 relative au tableau de bord des infections nosocomiales et portant sur les modalités de calcul de l'indicateur sur le taux de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline par les établissements de santé. 2006. <[http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/nosoco/ta\\_b\\_bord/sarm/doc\\_pdf/circulaire\\_070406\\_163t0.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/nosoco/ta_b_bord/sarm/doc_pdf/circulaire_070406_163t0.pdf)> .
184. Direction Générale de la Santé, Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins.

Circulaire DHOS/E 2/DGS/SD5C n° 2004-21 du 22 janvier 2004 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients dans les établissements de santé 2004. <<http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2004/04-06/a0060429.htm>> .

185. Direction Générale de la Santé. Circulaire N° DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque 2006. <[http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/meningite/circ\\_458.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/meningite/circ_458.pdf)> .

186. Direction Générale de la Santé. Circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2 n°2006-139 du 23 mars 2006 relative à la diffusion d'un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en ville 2006. <[http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/calcul\\_antibiotiques/circ\\_230306.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/calcul_antibiotiques/circ_230306.pdf)> .

187. Dowell J, Pitkethly M, Bain J, Martin S. A randomised controlled trial of delayed antibiotic prescribing as a strategy for managing uncomplicated respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2001;51(464):200-5.

188. Drummond CW. Resistance is futile--a conference to promote the rational use of antimicrobials in acute hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(2):171-5.

189. Drusano GL, Louie A, Deziel M, Gumbo T. The crisis of resistance: identifying drug exposures to suppress amplification of resistant mutant subpopulations. *Clin Infect Dis* 2006;42(4):525-32.

190. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, *et al.* High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003;37(6):752-60.

191. Dupont H, Carbon C, Carlet J. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. The Severe Generalized Peritonitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(8):2028-33.

192. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27(2):355-62.

193. Egerer G, Goldschmidt H, Salwender H, Hegenbart U, Ehrhard I, Haas R, *et al.* Efficacy of

continuous infusion of ceftazidime for patients with neutropenic fever after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Antimicrob Agents* 2000;15(2):119-23.

194. Eggimann P, Revelly JP. Should antibiotic combinations be used to treat ventilator-associated pneumonia? *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27(1):68-81.

195. El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, van Delden C. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 2001;33(11):1859-64.

196. Engle WD, Jackson GL, Sendelbach DM, Stehel EK, Ford DM, McHugh KM, *et al.* Pneumonia in term neonates: laboratory studies and duration of antibiotic therapy. *J Perinatol* 2003;23(5):372-7.

197. Epstein BJ, Gums JG. Optimal pharmacological therapy for community-acquired pneumonia: the role of dual antibacterial therapy. *Drugs* 2005;65(14):1949-71.

198. Erbay A, Colpan A, Bodur H, Cevik MA, Samore MH, Ergonul O. Evaluation of antibiotic use in a hospital with an antibiotic restriction policy. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21(4):308-12.

199. Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, Daenen S. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(6):843-9.

200. Eron LJ, Passos S. Early discharge of infected patients through appropriate antibiotic use. *Arch Intern Med* 2001;161(1):61-5.

201. Esposito S. Is single-dose antibiotic prophylaxis sufficient for any surgical procedure? *J Chemother* 1999;11(6):556-64.

202. Evans ME, Millheim ET, Rapp RP. Vancomycin use in a university medical center: effect of a vancomycin continuation form. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(6):417-20.

203. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Burke JP. Evaluation of a computer-assisted antibiotic-dose monitor. *Ann Pharmacother* 1999;33(10):1026-31.

204. Eveillard M, Schmit J-L, Eb F. Antimicrobial use prior to the acquisition of multiresistant bacteria. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(3):155-8.



205. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, *et al.* Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132(8):621-30.
206. Falagas ME, Matthaiou DK, Karveli EA, Peppas G. Meta-analysis: randomized controlled trials of clindamycin/aminoglycoside vs. beta-lactam monotherapy for the treatment of intra-abdominal infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(5):537-56.
207. Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, Panos GZ. Impact of initial discordant treatment with beta-lactam antibiotics on clinical outcomes in adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2006;81(12):1567-74.
208. Fartoukh M, Similowski T, Brun-Buisson C. Anteab: Etude de l'intérêt de l'administration d'une antibiothérapie précoce dans le traitement curatif des exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive admis en réanimation médicale polyvalente ou respiratoire. *Rev Mal Respir* 2004;21(2 PART 1):381-9.
209. Feucht CL, Rice LB. An interventional program to improve antibiotic use. *Ann Pharmacother* 2003;37(5):646-51.
210. Finkelstein JA, Davis RL, Dowell SF, Metlay JP, Soumerai SB, Rifas-Shiman SL, *et al.* Reducing antibiotic use in children: a randomized trial in 12 practices. *Pediatrics* 2001;108(1):1-7.
211. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med* 2006;119(6 Suppl 1):S53-S61.
212. Flottorp S, Oxman AD, Havelrud K, Treweek S, Herrin J. Cluster randomised controlled trial of tailored interventions to improve the management of urinary tract infections in women and sore throat. *BMJ* 2002;325(7360):367.
213. Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, Frei R, Widmer AF. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(7):493-500.
214. Fujita S, Saito N, Yamada T, Takii Y, Kondo K, Ohue M, *et al.* Randomized, multicenter trial of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery: single dose vs 3 doses of a second-generation cephalosporin without metronidazole and oral antibiotics. *Arch Surg* 2007;142(7):657-61.
215. Furuno JP, McGregor JC, Harris AD, Johnson JA, Johnson JK, Langenberg P, *et al.* Identifying groups at high risk for carriage of antibiotic-resistant bacteria. *Arch Intern Med* 2006;166(5):580-5.
216. Garin N, Nendaz M. Antibiothérapie des pneumonies acquises à domicile--une controverse transatlantique. *Rev Med Suisse* 2006;2(50):289-4.
217. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(12):2742-51.
218. Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Durand-Gasselien J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive care medicine* 2003;29(1):49-54.
219. Genne D, Menetrey A, Jaquet A, Indino P, Senechaud C, Siegrist HH. Treatment of secondary peritonitis: is a less expensive broad-spectrum antibiotic as effective as a carbapenem? *Dig Surg* 2003;20(5):415-20.
220. Georges B, Conil JM, Cougot P, Decun JF, Archambaud M, Seguin T, *et al.* Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43(8):360-9.
221. Giamarellou H, Antoniadou A. The effect of monitoring of antibiotic use on decreasing antibiotic resistance in the hospital. *Ciba Foundation symposium* 1997;207:76-86.
222. Gilbert DN, Lee BL, Dworkin RJ, Leggett JL, Chambers HF, Modin G, *et al.* A randomized comparison of the safety and efficacy of once-daily gentamicin or thrice-daily gentamicin in combination with ticarcillin-clavulanate. *Am J Med* 1998;105(3):182-91.
223. Gindre I, Maisonneuve H, Riche B, Durocher A. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Etat des lieux dans 207 établissements de santé publics et privés en 1999. *Presse Méd* 2000;29(33):1807-12.
224. Glowacki RC, Schwartz DN, Itokazu GS, Wisniewski MF, Kieszowski P, Weinstein RA. Antibiotic combinations with redundant antimicrobial spectra: clinical epidemiology and pilot intervention of computer-assisted surveillance. *Clin Infect Dis* 2003;37(1):59-64.

225. Goldin AB, Sawin RS, Garrison MM, Zerr DM, Christakis DA. Aminoglycoside-based triple-antibiotic therapy versus monotherapy for children with ruptured appendicitis. *Pediatrics* 2007;119(5):905-11.
226. Gonzales R, Steiner JF, Lum A, Barrett PH. Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults. *JAMA* 1999;281(16):1512-9.
227. Goossens H. Antibiotic resistance and policy in Belgium. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2000;62(5):439-69.
228. Gould IM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(4):459-65.
229. Gómez J, Simarro E, Banos V, Requena L, Ruiz J, Garcia F, *et al.* Six-year prospective study of risk and prognostic factors in patients with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18(5):358-61.
230. Griswold JA, Hamood AN, Colmer-Hamood JA, Methani A. Length of antibiotic treatment influences risk of repeated *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Curr Opin Clin Exp Res* 2001;3(4):186-95.
231. Gross R, Morgan AS, Kinky DE, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO. Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;33(3):289-95.
232. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, *et al.* Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):837-43.
233. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003;115(7):529-35.
234. Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet J, Kassis N, Dombret MC, *et al.* Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(1):41-6.
235. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 2003;163(8):972-8.
236. Hennessy TW, Petersen KM, Bruden D, Parkinson AJ, Hurlburt D, Getty M, *et al.* Changes in antibiotic-prescribing practices and carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: A controlled intervention trial in rural Alaska. *Clin Infect Dis* 2002;34(12):1543-50.
237. Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, Heule M, Guslits B, Lang J, *et al.* The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Canadian Critical Care Trials Group. *Chest* 1999;115(4):1076-84.
238. Ho PL, Cheng JCF, Ching PTY, Kwan JKC, Lim WWL, Tong WCY, *et al.* Optimising antimicrobial prescription in hospitals by introducing an antimicrobial stewardship programme in Hong Kong: consensus statement. *Hong Kong Med J* 2006;12(2):141-8.
239. Hoeffken G, Meyer HP, Winter J, Verhoef L, Study Group. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001;95(7):553-64.
240. Hoelzer DJ, Zabel DD, Zern JT. Determining duration of antibiotic use in children with complicated appendicitis. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(11):979-82.
241. Hosoglu S, Esen S, Ozturk R, Altindis M, Ertek M, Kaygusuz S, *et al.* The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: A country-wide study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(10):727-31.
242. Houck PM, Bratzler DW. Administration of first hospital antibiotics for community-acquired pneumonia: does timeliness affect outcomes? *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(2):151-6.
243. Höffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002;122(6):2183-96.
244. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(6):463-72.
245. Huletsky A, Lebel P, Picard FJ, Bernier M, Gagnon M, Boucher N, *et al.* Identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in less than 1 hour during a hospital

- surveillance program. *Clin Infect Dis* 2005;40(7):976-81.
246. Huvent-Grelle D, Puisieux F, Tettart-Hevin K, Tettart V, Bulckaen H, Simovic B, *et al.* Pneumopathies du sujet âgé. Evaluation d'un guide de prescription d'antibiothérapie probabiliste dans un service de médecine gériatrique. *Presse Méd* 2004;33(8):522-9.
247. Hux JE, Melady MP, DeBoer D. Confidential prescriber feedback and education to improve antibiotic use in primary care: a controlled trial. *CMAJ* 1999;161(4):388-92.
248. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: variability by site of infection. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1375-80.
249. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29(6):1109-15.
250. Ilett KF, Johnson S, Greenhill G, Mullen L, Brockis J, Golledge CL, *et al.* Modification of general practitioner prescribing of antibiotics by use of a therapeutics adviser (academic detailer). *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(2):168-73.
251. Itokazu GS, Schwartz DN, Garey KW, Rodvold KA, Danziger LH, Weinstein RA. Pharmacists' perceptions of the effectiveness of antimicrobial control programs. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(24):2504-8.
252. Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahm DF, Wenzel RP. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit--a European and North American Surveillance study (2000-2002). *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:14.
253. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, *et al.* Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(2):760-6.
254. Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(2):106-13.
255. Kasiakou SK, Lawrence KR, Choulis N, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibacterials with time-dependent action: a systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Drugs* 2005;65(17):2499-511.
256. Kato Y, Shime N, Hashimoto S, Nomura M, Okayama Y, Yamagishi M, *et al.* Effects of controlled perioperative antimicrobial prophylaxis on infectious outcomes in pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 2007;35(7):1763-8.
257. Keren R, Chan E. Short versus standard duration antibiotic treatment for UTIs: a comparison of two meta-analyses. *Arch Dis Child* 2003;88(1):89-91.
258. Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakhri MG, Johnson LB. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(3):181-5.
259. Kim SH, Park WB, Lee KD, Kang CI, Bang JW, Kim HB, *et al.* Outcome of inappropriate initial antimicrobial treatment in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(2):489-97.
260. Klibanov OM, Raasch RH, Rublein JC. Single versus combined antibiotic therapy for gram-negative infections. *Ann Pharmacother* 2004;38(2):332-7.
261. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(4 Pt 1):1040-8.
262. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113(2):412-20.
263. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115(2):462-74.
264. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001;134(4):298-314.
265. Kollef MH. Bench-to-bedside review: antimicrobial utilization strategies aimed at preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit. *Crit Care* 2005;9(5):459-64.
266. Kollef MH, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33(8):1845-53.
267. Kollef MH. Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit:



Surveillance vs. de-escalation. *Crit Care Med* 2006;34(3):903-5.

268. Kollef MH. Is antibiotic cycling the answer to preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit? *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):S82-S88.

269. Koulenti D, Rello J. Hospital-acquired pneumonia in the 21st century: a review of existing treatment options and their impact on patient care. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(12):1555-69.

270. Kriaras I, Michalopoulos A, Turina M, Geroulanos S. Evolution of antimicrobial prophylaxis in cardiovascular surgery. *Eur J CardioThorac Surg* 2000;18(4):440-6.

271. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, *et al.* Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1029-37.

272. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, *et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589-96.

273. Kumar A, Haery C, Paladugu B, Kumar A, Symeonides S, Taiberg L, *et al.* The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of *Escherichia coli* septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis* 2006;193(2):251-8.

274. Kumarasamy Y, Cadwgan T, Gillanders IA, Jappy B, Laing R, Gould IM. Optimizing antibiotic therapy-the Aberdeen experience. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(5):406-11.

275. Lagerlov P, Loeb M, Andrew M, Hjortdahl P. Improving doctors' prescribing behaviour through reflection on guidelines and prescription feedback: a randomised controlled study. *Qual Health Care* 2000;9(3):159-65.

276. Lallemand S, Thouverez M, Bailly P, Bertrand X, Talon D. Non-observance of guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis and surgical-site infections. *Pharm World Sci* 2002;24(3):95-9.

277. Larché J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, *et al.* Improved survival of

critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003;29(10):1688-95.

278. Larson EL, Quiros D, Giblin T, Lin S. Relationship of antimicrobial control policies and hospital and infection control characteristics to antimicrobial resistance rates. *Am J Crit Care* 2007;16(2):110-20.

279. Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41(7):923-9.

280. Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003;36(5):615-21.

281. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, *et al.* Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(5):1127-33.

282. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244(5):379-86.

283. Lemmen SW, Becker G, Frank U, Daschner FD. Influence of an infectious disease consulting service on quality and costs of antibiotic prescriptions in a university hospital. *Scand J Infect Dis* 2001;33(3):219-21.

284. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanese J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003;31(2):462-7.

285. Leone M, Garcin F, Bouvenot J, Boyadjev I, Visintini P, Albanese J, *et al.* Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. *Crit Care Med* 2007;35(2):379-85.

286. Leong CL, Buising K, Richards M, Robertson M, Street A. Providing guidelines and education is not enough: an audit of gentamicin use at The Royal Melbourne Hospital. *Intern Med J* 2006;36(1):37-42.

287. Lepur D, Baršic B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection* 2007;35(4):225-31.



288. Lesch CA, Itokazu GS, Danziger LH, Weinstein RA. Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;41(3):149-54.
289. Liberati A, D'Amico R, Pifferi, Tori V, Brazzi L. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database of Systematic Review* 2004; Issue 1.
290. Lisboa T, Rello J. De-escalation in lower respiratory tract infections. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12(5):364-8.
291. Little P, Gould C, Williamson I, Moore M, Warner G, Dunleavy J. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 2001;322(7282):336-42.
292. Lockhart PB, Loven B, Brennan MT, Fox PC. The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *J Am Dent Assoc* 2007;138(4):458-74.
293. Lodise TP, Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, Graffunder E, *et al.* Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(10):3510-5.
294. Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44(3):357-63.
295. Loeffler JM, Garbino J, Lew D, Harbarth S, Rohner P. Antibiotic consumption, bacterial resistance and their correlation in a swiss university hospital and its adult intensive care units. *Scand J Infect Dis* 2003;35(11-12):843-50.
296. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, *et al.* Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111(3):676-85.
297. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzon J, Violi D, Prignoni A, *et al.* Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27(1):158-64.
298. Lundborg CS, Wahlstrom R, Oke T, Tomson G, Diwan VK. Influencing prescribing for urinary tract infection and asthma in primary care in Sweden: a randomized controlled trial of an interactive educational intervention. *J Clin Epidemiol* 1999;52(8):801-12.
299. MacCara ME, Sketris IS, Comeau DG, Weerasinghe SD. Impact of a limited fluoroquinolone reimbursement policy on antimicrobial prescription claims. *Ann Pharmacother* 2001;35(7-8):852-8.
300. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Thornhill D, Macfarlane R, Hubbard R. Reducing antibiotic use for acute bronchitis in primary care: blinded, randomised controlled trial of patient information leaflet. *BMJ* 2002;324(7329):91-4.
301. MacKenzie FM, Struelens MJ, Towner KJ, Gould IM. Report of the Consensus Conference on Antibiotic Resistance; Prevention and Control (ARPAC). *Clin Microbiol Infect* 2005;11(11):938-54.
302. Madaras-Kelly K. Optimizing antibiotic use in hospitals: the role of population-based antibiotic surveillance in limiting antibiotic resistance. Insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy* 2003;23(12):1627-33.
303. Maillet JM, Fitoussi F, Penaud D, Dennewald G, Brodaty D. Concordance of antibiotic prophylaxis, direct Gram staining and protected brush specimen culture results for postoperative patients with suspected pneumonia. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23(7):563-7.
304. Mainous AG, Hueston WJ, Love MM, Evans ME, Finger R. An evaluation of statewide strategies to reduce antibiotic overuse. *Fam Med* 2000;32(1):22-9.
305. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van HK, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007;369(9560):482-90.
306. Malone DC, Shaban HM. Adherence to ATS guidelines for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother* 2001;35(10):1180-5.
307. Marshall DA, McGeer A, Gough J, Grootendorst P, Buitendyk M, Simonyi S, *et al.* Impact of antibiotic administrative restrictions on trends in antibiotic resistance. *Can J Pub Health* 2006;(2):126-31.
308. Marshall D, Gough J, Grootendorst P, Buitendyk M, Jaszewski B, Simonyi S, *et al.* Impact of administrative restrictions on antibiotic use and expenditure in Ontario: time series analysis. *J Health Serv Res Policy* 2006;11(1):13-20.

309. Martin C, Cotin A, Giraud A, Beccani-Argeme M, Alliot P, Mallet MN, *et al.* Comparison of concentrations of sulbactam-ampicillin administered by bolus injections or bolus plus continuous infusion in tissues of patients undergoing colorectal surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(5):1093-7.
310. Martin M, V, Longman LP, Hill JB, Hardy P. Acute dentoalveolar infections: an investigation of the duration of antibiotic therapy. *Br Dent J* 1997;183(4):135-7.
311. Martínez JA, Nicolas JM, Marco F, Horcajada JP, Garcia-Segarra G, Trilla A, *et al.* Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units. *Critical care medicine* 2006;34(2):329-36.
312. Masterton RG. Antibiotic cycling: more than it might seem? *J Antimicrob Chemother* 2005;55(1):1-5.
313. Mathevon T, Souweine B, Traore O, Aublet B, Caillaud D. ICU-acquired nosocomial infection: Impact of delay of adequate antibiotic treatment. *Scand J Infect Dis* 2002;34(11):831-5.
314. McDonald M, Grabsch E, Marshall C, Forbes A. Single- versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. *Aust N Z J Surg* 1998;68(6):388-96.
315. McGregor JC, Rich SE, Harris AD, Perencevich EN, Osih R, Lodise TP, *et al.* A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):329-37.
316. Mclsaac WJ, Goel V. Effect of an explicit decision-support tool on decisions to prescribe antibiotics for sore throat. *Med Decis Making* 1998;18(2):220-8.
317. Mclsaac WJ, Goel V, To T, Permaul JA, Low DE. Effect on antibiotic prescribing of repeated clinical prompts to use a sore throat score: lessons from a failed community intervention study. *J Fam Pract* 2002;51(4):339-44.
318. McNulty CA, Kane A, Foy CJ, Sykes J, Saunders P, Cartwright KA. Primary care workshops can reduce and rationalize antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(3):493-9.
319. Mehta RM, Niederman MS. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: controversies and dilemmas. *J Intensive Care Med* 2003;18(4):175-88.
320. Merz LR, Warren DK, Kollef MH, Fraser VJ. Effects of an antibiotic cycling program on antibiotic prescribing practices in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(8):2861-5.
321. Metersky ML, Sweeney TA, Getzow MB, Siddiqui F, Nsa W, Bratzler DW. Antibiotic timing and diagnostic uncertainty in Medicare patients with pneumonia: is it reasonable to expect all patients to receive antibiotics within 4 hours? *Chest* 2006;130(1):16-21.
322. Mettler J, Simcock M, Sendi P, Widmer AF, Bingisser R, Battegay M, *et al.* Empirical use of antibiotics and adjustment of empirical antibiotic therapies in a university hospital: a prospective observational study. *Bmj Infect Dis* 2007;7:21.
323. Meyer E, Buttler J, Schneider C, Strehl E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, *et al.* Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(6):1148-54.
324. Meyer JC, Summers RS, Moller H. Randomized, controlled trial of prescribing training in a South African province. *Med Educ* 2001;35(9):833-40.
325. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(4):1306-11.
326. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gannier M, Sainty JM, *et al.* Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005;127(2):589-97.
327. Mincey BA, Parkulo MA. Antibiotic prescribing practices in a teaching clinic: comparison of resident and staff physicians. *South Med J* 2001;94(4):365-9.
328. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique. *Journal Officiel* 1999;77:4854-6.
329. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Décret no 99-1034 du 6 décembre 1999 relatif à l'organisation de la lutte contre les infections

nosocomiales dans les établissements de santé et modifiant le chapitre 1er du titre 1er du livre VII du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). J Off 1999;287:18439.

330. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Décret no 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) . J Off 2000;302:20954.

331. Ministère de la santé et de la protection sociale. Décret n°2004-451 du 21 mai 2004 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) . J Off 2004;123:9443.

332. Ministère de la santé et des solidarités. INSTRUCTION N°DHOS/2006/111 du 9 mars 2006 relative aux accords locaux pris en application de l'accord-cadre national d'amélioration des pratiques portant sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé 2006. <<http://www.cclin-sudouest.com/textes/inst090306-atb.pdf>> .

333. Ministère de la santé et des solidarités. Accord-cadre national relatif au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé 2006. <<http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2006/06-03/a0030031.htm>> .

334. Ministère de la santé et des solidarités. Décret no 2007-157 du 5 février 2007 relatif aux substances vénéneuses et modifiant le code de la santé publique. J Off 2007.

335. Ministère de la santé de la jeunesse et des sports. Décret n° 2007-1428 du 3 octobre 2007 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) . J Off 2007;231:16346.

336. Ministre de la santé de la famille et des personnes handicapées. Arrêté du 23 septembre 2003 portant création du comité de pilotage restreint et des groupes de réflexion du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. J Off 2003;276:20443-4.

337. Ministre de la santé et des solidarités. Arrêté du 23 juin 2005 relatif à la nature et aux conditions techniques de réalisation des tests d'orientation diagnostique entrant dans le cadre de l'action nationale de préservation de l'efficacité des antibiotiques visés au 1o de l'article L. 6211-8 du code de la santé publique. J Off 2005;2 juillet.

338. Ministre de la santé et des solidarités. Arrêté du 7 novembre 2006 portant création d'un groupe

de travail relatif à la surveillance et au suivi des prescriptions d'antibiotiques. J Off 2006;1er décembre.

339. Ministre de la santé et des solidarités. Arrêté du 19 décembre 2006 modifiant l'arrêté du 29 mars 2002 portant création du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. J Off 2006;29 décembre.

340. Ministre de la solidarité de la santé et de la famille. Arrêté du 23 mai 2005 modifiant l'arrêté du 29 mars 2002 portant création du Comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. J Off 2005;28 mai.

341. Ministre délégué à la Santé. Arrêté du 29 mars 2002 portant création du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. J Off 2002;90:6756.

342. Ministre délégué à la Santé. Arrêté du 29 avril 2002 portant nomination au comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. J Off 2002;105:8977.

343. Mol PG, Wieringa JE, Nannanpanday PV, Gans RO, Degener JE, Laseur M, *et al.* Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. J Antimicrob Chemother 2005;55(4):550-7.

344. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE, Gaynes RP. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project and National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19(6):388-94.

345. Moret L, Ricolleau-Paille C, Surer N, Delarue S, Guisset AL. L'expérimentation PATH de comparaison des performances hospitalières en France : résultats des audits d'antibioprophylaxie et de la mesure de la satisfaction du patient hospitalisé. Risques & qualité en milieu de soins 2005;2(4):220-8.

346. Morgan AS, Brennan PJ, Fishman NO. Impact of a vancomycin restriction policy on use and cost of vancomycin and incidence of vancomycin-resistant Enterococcus. Ann Pharmacother 1997;31(9):970-3.

347. Muller A, Mauny F, Talon D, Donnan PT, Harbarth S, Bertrand X. Effect of individual- and group-level antibiotic exposure on MRSA isolation: a multilevel analysis. J Antimicrob Chemother 2006;58(4):878-81.

348. Nascimento-Carvalho CM. Outpatient antibiotic therapy as a predisposing factor for



bacterial resistance: A rational approach to airway infections. *J Pediatr* 2006;82(5 suppl):S146-52.

349. Nathwani D, Williams F, Winter J, Winter J, Ogston S, Davey P. Use of indicators to evaluate the quality of community-acquired pneumonia management. *Clin Infect Dis* 2002;34(3):318-23.

350. Naughton BJ, Mylotte JM, Ramadan F, Karuza J, Priore RL. Antibiotic use, hospital admissions, and mortality before and after implementing guidelines for nursing home-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(8):1020-4.

351. Navas DF, Caillon JF, Potel G. Bon usage des antibiotiques à l'hôpital : Évaluation des pratiques professionnelles de prise en charge des pneumopathies communautaires. *Presse Méd* 2005;34(22):1687-95.

352. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, *et al.* Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006;48(1):28-54.

353. Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17(6):497-504.

354. Niederman MS. The importance of de-escalating antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27(1):45-50.

355. Nijssen S, Bonten MJ, Franklin C, Verhoef J, Hoepelman AI, Weinstein RA. Relative risk of physicians and nurses to transmit pathogens in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med* 2003;163(22):2785-6.

356. Nijssen S, Bootsma M, Bonten M. Potential confounding in evaluating infection-control interventions in hospital settings: changing antibiotic prescription. *Clin Infect Dis* 2006;43(5):616-23.

357. Nouwen JL. Controlling antibiotic use and resistance. *Clin Infect Dis* 2006;42(6):776-7.

358. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, Delour P, Lenci H, Roussel-Delvallez M, *et al.* First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33(2):283-9.

359. Nucci M, Landau M, Silveira F, Spector N, Pulcheri W. Application of the IDSA guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic

patients: impact on reducing the use of glycopeptides. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(10):651-3.

360. O'Connell DL, Henry D, Tomlins R. Randomised controlled trial of effect of feedback on general practitioners' prescribing in Australia. *BMJ* 1999;318(7182):507-11.

361. Onion CW, Bartzokas CA. Changing attitudes to infection management in primary care: a controlled trial of active versus passive guideline implementation strategies. *Fam Pract* 1998;15(2):99-104.

362. Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Jap J Infec Dis* 2005;58(6):338-43.

363. Park S, Soumerai SB, Adams AS, Finkelstein JA, Jang S, Ross-Degnan D. Antibiotic use following a Korean national policy to prohibit medication dispensing by physicians. *Health Policy Plan* 2005;20(5):302-9.

364. Parry CM, Ho VA, Phuong LT, Bay PV, Lanh MN, Tung IT, *et al.* Randomized controlled comparison of ofloxacin, azithromycin, and an ofloxacin-azithromycin combination for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(3):819-25.

365. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 2):S90-S95.

366. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med* 2006;119(6 Suppl 1):S20-S28.

367. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(7):455-8.

368. Paul M, Leibovici L. Combination antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *Lancet Infect Dis* 2005;5(4):192-3.

369. Pearson SA, Ross-Degnan D, Payson A, Soumerai SB. Changing medication use in managed care: A critical review of the available evidence. *Am J Managed Care* 2003;9(11):715-31.

370. Peetermans WE. Prophylactic, empiric and therapeutic use of antibiotics. Do we need a

guide: a universal edition or a local one? *Eur J Emerg Med* 1997;4(1):15-8.

371. Peklar J, Tratar F, Mrhar A. Evaluation of the introduction of an antimicrobial drugs formulary in a general hospital in Slovenia. *Pharm World Sci* 2004;26(6):361-5.

372. Perz JF, Craig AS, Coffey CS, Jorgensen DM, Mitchel E, Hall S, *et al.* Changes in antibiotic prescribing for children after a community-wide campaign. *JAMA* 2002;287(23):3103-9.

373. Peterson GM, Stanton LA, Bergin JK, Chapman GA. Improving the prescribing of antibiotics for urinary tract infection. *J Clin Pharm Ther* 1997;22(2):147-53.

374. Pittet D, Rondot M, Le Gall MR, Begue M, Nordmann P, Godeau P, *et al.* Rôle de l'hygiène hospitalière dans la réduction de la résistance aux antibiotiques. Discussion. *Bull Acad Natl Med* 2004;188(8):1269-81.

375. Poole M, Anon J, Paglia M, Xiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of high-dose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(1):10-7.

376. Proulx N, Frechette D, Teye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM* 2005;98(4):291-8.

377. Przybylski KG, Rybak MJ, Martin PR, Weingarten CM, Zaran FK, Stevenson JG, *et al.* A pharmacist-initiated program of intravenous to oral antibiotic conversion. *Pharmacotherapy* 1997;17(2):271-6.

378. Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, Kollef M, Mundy LM. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):151-7.

379. Raad I, Darouiche R, Dupuis J, bi-Said D, Gabrielli A, Hachem R, *et al.* Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. The Texas Medical Center Catheter Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127(4):267-74.

380. Raad I, Hachem R, Hanna H, Girgawy E, Rolston K, Whimbey E, *et al.* Treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections in the immunocompromised host: quinupristin-dalfopristin in combination with minocycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(11):3202-4.

381. Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Tavakoli H, Gholami K, *et al.* Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(2):122-7.

382. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, *et al.* Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998;280(14):1233-7.

383. Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(5):764-71.

384. Rao SC, Ahmed M, Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database of Systematic Review* 2006;CD005091.

385. Ray GT, Baxter R, DeLorenze GN. Hospital-level rates of fluoroquinolone use and the risk of hospital-acquired infection with ciprofloxacin-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005;41(4):441-9.

386. Ray P, Birolleau S, Lefort Y, Becquemin MH, Beigelman C, Isnard R, *et al.* Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care* 2006;10(3):R82.

387. Reason J. Safety in the operating theatre - Part 2: human error and organisational failure. *Qual Saf Health Care* 2005;14(1):56-60.

388. Regal RE, DePestel DD, VandenBussche HL. The effect of an antimicrobial restriction program on *Pseudomonas aeruginosa* resistance to beta-lactams in a large teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2003;23(5):618-24.

389. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(1):196-200.

390. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):608-13.

391. Reluga TC. Simple models of antibiotic cycling. *Math Med Biol* 2005;22(2):187-208.

392. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-77.
393. Robaux MA, Dube L, Caillon J, Bugnon D, Kergueris MF, Navas D, *et al.* In vivo efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of ceftazidime alone or in combination with amikacin relative to human kinetic profiles in a *Pseudomonas aeruginosa* rabbit endocarditis model. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(5):617-22.
394. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role [Online first]. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:11-8.
395. Roberts JA, Boots R, Rickard CM, Thomas P, Quinn J, Roberts DM, *et al.* Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(2):285-91.
396. Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):S44-S48.
397. Saez-Llorens X, Castrejon de Wong MM, Castano E, De Suman O, De Moros D, De Atencio I. Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3):200-6.
398. Salemi C, Becker L, Morrissey R, Warmington J. A clinical decision process model for evaluating vancomycin use with modified HICPAC guidelines. Hospital Infection Control Practice Advisory Committee. *Clin Perform Qual Health Care* 1998;6(1):12-6.
399. Scharfstein JA, Paltiel AD, Weinstein MC, Seage GR, Losina E, Craven DE, *et al.* The cost-effectiveness of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex in AIDS. *Int J Technol Assess Health Care* 1999;15(3):531-47.
400. Schentag JJ, Gilliland KK, Paladino JA. What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 1):S39-S46.
401. Schiff GD, Wisniewski M, Bult J, Parada JP, Aggarwal H, Schwartz DN. Improving inpatient antibiotic prescribing: insights from participation in a national collaborative. *Jt Comm J Qual Improv* 2001;27(8):387-402.
402. Schlemmer B. Regulation de l'utilisation des antibiotiques: objectifs, moyens et perspectives. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;19(5):403-8.
403. Schouten JA, Hulscher ME, Wollersheim H, Braspenning J, Kullberg BJ, Van Der Meer JW, *et al.* Quality of antibiotic use for lower respiratory tract infections at hospitals: (how) can we measure it? *Clin Infect Dis* 2005;41(4):450-60.
404. Schouten JA, Hulscher ME, Natsch S, Grol RP, Van Der Meer JW. Antibiotic control measures in Dutch secondary care hospitals. *Neth J Med* 2005;63(1):24-30.
405. Scottish Medicines Consortium, Healthcare Associated Infection Task Force. Antimicrobial prescribing policy and practice in Scotland: recommendations for good antimicrobial practice in acute hospitals. Edinburgh: NHS, Scottish Executive; 2005.
406. Seaton RA, Nathwani D, Phillips G, Millar R, Davey P. Clinical record keeping in patients receiving antibiotics in hospital. *Health Bull* 1999;57(2):128-33.
407. Secrétariat d'Etat à la santé et aux handicapés, Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, Direction Générale de la Santé. Circulaire DGS/DHO S/E 2 n°2000-645 du 29 décembre 2000 relative à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé 2000. <<http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2001/01-03/a0030151.htm>> .
408. Seligman BG, Ribeiro RA, Kuchenbecker RS, Grings AO, Dos Santos RP, Machado AR, *et al.* Critical steps in fluoroquinolones and carbapenems prescriptions: results from a prospective clinical audit. *Int J Clin Pract* 2007;61(1):147-52.
409. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, *et al.* The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997;337(7):441-6.
410. Sharma KK, Sangraula H, Mediratta PK. Some new concepts in antibacterial drug therapy. *Indian J Pharmacol* 2002;34(6):390-9.
411. Shelburne SA, Greenberg SB, Aslam S, Tweardy DJ. Successful ceftriaxone therapy of endocarditis due to penicillin non-susceptible viridans streptococci. *J Infect* 2007;54(2):e99-101.



412. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, *et al.* Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18(4):275-91.
413. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33(1):46-53.
414. Shorr AF, Bodi M, Rodriguez A, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, Rello J. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2006;130(1):93-100.
415. Siegel RE, Alicea M, Lee A, Blaiklock R. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: a prospective, randomized, double-blind study. *Am J Ther* 1999;6(4):217-22.
416. Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Do guidelines guide pneumonia practice? A systematic review of interventions and barriers to best practice in the management of community-acquired pneumonia. *Respir Care Clin N Am* 2005;11(1):1-13.
417. Singer MV, Haft R, Barlam T, Aronson M, Shafer A, Sands KE. Vancomycin control measures at a tertiary-care hospital: impact of interventions on volume and patterns of use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19(4):248-53.
418. Smith K, Rindone JP. A gentamicin order form improves its use. *West J Med* 1998;168(6):494-8.
419. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. Conférence d'expert. Paris: Elsevier; 2004.
420. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005;128(4):2778-87.
421. Spurling GKP, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database of Systematic Review* 2007; Issue 3:CD004417.
422. Stephan F, Sax H, Wachsmuth M, Hoffmeyer P, Clergue F, Pittet D. Reduction of urinary tract infection and antibiotic use after surgery: a controlled, prospective, before-after intervention study. *Clin Infect Dis* 2006;42(11):1544-51.
423. Stewart J, Pilla J, Dunn L. Pilot study for appropriate anti-infective community therapy. Effect of a guideline-based strategy to optimize use of antibiotics. *Can Fam Physician* 2000;46:851-9.
424. Tacconelli E, Carmeli Y, Aizer A, Ferreira G, Foreman MG, D'Agata EMC. Mupirocin prophylaxis to prevent *Staphylococcus aureus* infection in patients undergoing dialysis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;37(12):1629-38.
425. Talon D, Mourey F, Touratier S, Marie O, Arlet G, Decazes JM, *et al.* Evaluation of current practices in surgical antimicrobial prophylaxis before and after implementation of local guidelines. *J Hosp Infect* 2001;49(3):193-8.
426. Tam VH, Louie A, Fritsche TR, Deziel M, Liu W, Brown DL, *et al.* Impact of Drug-Exposure Intensity and Duration of Therapy on the Emergence of *Staphylococcus aureus* Resistance to a Quinolone Antimicrobial. *J Infect Dis* 2007;195(12):1818-27.
427. Tamura K, Matsuoka H, Tsukada J, Masuda M, Ikeda S, Matsuishi E, *et al.* Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is as effective as a combination of 4th-generation cephalosporin + aminoglycosides: comparative study. *Am J Hematol* 2002;71(4):248-55.
428. Teixeira PJ, Seligman R, Hertz FT, Cruz DB, Fachel JM. Inadequate treatment of ventilator-associated pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *J Hosp Infect* 2007;65(4):361-7.
429. Thamlikitkul V, Danchavijitr S, Kongpattanakul S, Ckokoikaew S. Impact of an educational program on antibiotic use in a tertiary care hospital in a developing country. *J Clin Epidemiol* 1998;51(9):773-8.
430. Thomas AR, Cieslak PR, Strausbaugh LJ, Fleming DW. Effectiveness of pharmacy policies designed to limit inappropriate vancomycin use: a population-based assessment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(11):683-8.
431. 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(3):521-7.
432. Thuong M, Shortgen F, Zazempa V, Girou E, Soussy CJ, Brun-Buisson C. Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals: the

- importance of empirical therapy and assisted re-evaluation. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(3):501-8.
433. Thursky K. Use of computerized decision support systems to improve antibiotic prescribing. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4(3):491-507.
434. Tiley SM, MacDonald JJ, Doherty PL, Ferguson JK, Fergusson JE. Active promotion of antibiotic guidelines: an intensive program. *Commun Dis Intell* 2003;27(Suppl):S13-S18.
435. Tran D, Muchant DG, Aronoff SC. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: a meta-analysis of 1279 patients. *J Pediatr* 2001;139(1):93-9.
436. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, *et al.* Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):531-9.
437. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123(5):1615-24.
438. van de Wetering MD, van Woensel JBM. Prophylactic antibiotics for preventing early central venous catheter Gram positive infections in oncology patients. *Cochrane Database of Systematic Review* 2007;(1):CD003295.
439. van Driel ML, Coenen S, Dirven K, Lobbestael J, Janssens I, Van Royen P, *et al.* What is the role of quality circles in strategies to optimise antibiotic prescribing? A pragmatic cluster-randomised controlled trial in primary care. *Qual Saf Health Care* 2007;16(3):197-202.
440. Van Kasteren ME, Mannien J, Kullberg BJ, de Boer AS, Nagelkerke NJ, Ridderhof M, *et al.* Quality improvement of surgical prophylaxis in Dutch hospitals: evaluation of a multi-site intervention by time series analysis. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(6):1094-102.
441. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5(7):431-9.
442. Vargas F, Hilbert G, Gruson D. Place de la rotation des antibiotiques. In: Société de Réanimation de langue Française, Robert R, ed. *Actualités en réanimation et urgences* 2007. Paris: Elsevier; 2007. p. 504-11.
443. Veninga CC, Denig P, Zwaagstra R, Haaijer-Ruskamp FM. Improving drug treatment in general practice. *J Clin Epidemiol* 2000;53(7):762-72.
444. Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(2):247-57.
445. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(1):97-101.
446. Vlahovic-Palcevski V, Palcevski G, Mavric Z, Francetic I. Factors influencing antimicrobial utilization at a university hospital during a period of 11 years. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41(7):287-93.
447. Vlahovic-Palcevski V, Francetic I, Palcevski G, Novak S, Bergman U. Antimicrobial prescribing at a university hospital: Justified or 'just in case'. Testing a new scoring system as a key quality indicator. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(8):561-6.
448. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2004;170(4):469-73.
449. Vogtlander NP, Van Kasteren ME, Natsch S, Kullberg BJ, Hekster YA, Van Der Meer JW. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med* 2004;164(11):1206-12.
450. Vriens M, Blok H, Fluit A, Troelstra A, van der Werken C, Verhoef J. Costs associated with a strict policy to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Dutch University Medical Center: a 10-year survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(11):782-6.
451. Vuagnat A, Stern R, Lotthe A, Schuhmacher H, Duong M, Hoffmeyer P, *et al.* High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion. *J Clin Pharm Ther* 2004;29(4):351-7.
452. Wagenvoort JHT. Les mesures de contrôle des SARM aux Pays-Bas dans le contexte d'une Europe en extension. *Euro Surveill* 2000;5(3):26-8.
453. Warren DK, Hill HA, Merz LR, Kollef MH, Hayden MK, Fraser VJ, *et al.* Cycling empirical

antimicrobial agents to prevent emergence of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria among intensive care unit patients. *Critical care medicine* 2004;32(12):2450-6.

454. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community-acquired pneumonia. *Chest* 2006;130(1):11-5.

455. Weiss K, Tillotson GS. The controversy of combination vs monotherapy in the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia. *Chest* 2005;128(2):940-6.

456. Wilson AP, Bint AJ, Glenny AM, Leibovici L, Peto TE. Meta-analysis and systematic review of antibiotic trials. *J Hosp Infect* 1999;43(Suppl):S211-S214.

457. Wilton P, Smith R, Coast J, Millar M. Strategies to contain the emergence of antimicrobial resistance: a systematic review of

effectiveness and cost-effectiveness. *J Health Serv Res Policy* 2002;7(2):111-7.

458. Woodford EM, Wilson KA, Marriott JF. Documentation of antibiotic prescribing controls in UK NHS hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(4):650-2.

459. Worrall G, Chaulk P, Freake D. The effects of clinical practice guidelines on patient outcomes in primary care: a systematic review. *CMAJ* 1997;156(12):1705-12.

460. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, *et al.* Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(9):2460-7.

461. Zwar N, Wolk J, Gordon J, Sanson-Fisher R, Kehoe L. Influencing antibiotic prescribing in general practice: a trial of prescriber feedback and management guidelines. *Fam Pract* 1999;16(5):495-500.

## Participants

### Sociétés savantes et associations professionnelles

Les structures institutionnelles, les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) ;
- Association française d'urologie (AFU)
- Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTIN ILS) ;
- Fédération française des oncologues médicaux (FFOM) ;
- Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) ;
- Société de pneumologie de langue française (SPLF) ;
- Société de réanimation de langue française (SRLF) ;
- Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) ;
- Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique (SOFECOT) ;
- Société française de gériatrie et de gérontologie (SFGG) ;
- Société française de microbiologie (SFM) ;
- Société française de pédiatrie (SFP) ;
- Société française d'hématologie (SFH) ;
- Société française d'hygiène hospitalière (SFHH) ;
- Société francophone de médecine d'urgence (SFMU) ;
- Société française de gestion des risques en santé (SOFGRES).

### Comité de pilotage

Pr Durocher Alain, conseiller technique HAS, Saint-Denis ;

Dr Vernet-Garnier Véronique, microbiologiste, Reims, chargée de projet ;

Pr Choutet Patrick, infectiologue, Tours ;

Dr Lepape Alain, CTIN ILS ;

Dr Monnet Dominique, microbiologiste, Statens Serum Institut, Copenhague, Danemark ;

Pr Mimoz Olivier, anesthésiste-réanimateur, Poitiers ;

Dr Pellanne Isabelle, Afssaps, Saint-Denis ;

Pr Wolff Michel, réanimateur médical, Paris.

### Groupe de cotation

Dr Carlet Jean, réanimateur médical, Paris ;

Dr Coloby Patrick, urologue, Pontoise ;

Pr Cordonnier Catherine, hématologue, Créteil ;

Mme Dumay Marie-Françoise, gestionnaire de risques, Paris ;

Dr Durand-Gassel Bernard, gériatre, Paris ;

Pr Jarlier Vincent, microbiologiste, Paris ;

Pr Montravers Philippe, anesthésiste-réanimateur, Paris ;

Dr Murriss-Espin Marlène, pneumologue, Toulouse ;

Pr Potel Gilles, urgentiste, Nantes ;

Dr Rogues Anne-Marie, médecin hygiéniste, Bordeaux ;

Pr Schlemmer Benoît, réanimateur médical, Paris ;

Mme Sinègre Martine, pharmacien, Clichy ;

Pr Stahl Jean-Paul, infectiologue, Grenoble ;

Pr Veber Benoît, anesthésiste-réanimateur, Rouen.



## Groupe de lecture

Dr Alvarez Muriel, infectiologue, Toulouse ;  
Pr Astagneau Pascal, médecin de santé publique, Paris ;  
Dr Bajolet Odile, médecin hygiéniste, Reims ;  
Mme Baume Marie-Odile, pharmacien, Lyon ;  
Dr Bedock Bernard, médecin urgentiste, Annonay ;  
Dr Ben Ali Adel, infectiologue, Paris ;  
Dr Benhamou Daniel, pneumologue, Rouen ;  
Dr Beuscart Claude, infectiologue, Saint-Brieuc ;  
Dr Bonneil Paul, réanimateur médical, Pau ;  
Dr Bordes-Couecou Stéphanie, médecin hygiéniste, Bayonne ;  
Dr Bru Jean-Pierre, infectiologue, Annecy ;  
Pr Brun-Buisson Christian, réanimateur médical, Créteil ;  
Dr Bruyère Franck, urologue, Tours ;  
Dr Cariou Alain, réanimateur médical, Paris ;  
Dr Cariou Gérard, urologue, Paris ;  
Dr Chantoiseau Laurence, Afssaps, Saint-Denis ;  
Mr Chardon Hubert, microbiologiste, Aix-en-Provence ;  
Dr Constantin Jean-Michel, anesthésiste-réanimateur, Clermont-Ferrand ;  
Dr Cousson Joël, anesthésiste-réanimateur, Reims ;  
Dr Croizé Jacques, microbiologiste, Grenoble ;  
Pr de Wazières Benoît, gériatre, Nîmes ;  
Dr d'Haveloose Annie, pharmacien, Lille ;  
Dr Dinh Aurélien, infectiologue, Garches ;  
Dr Dubois Didier, réanimateur médical, Arras ;  
Dr Dumartin Catherine, pharmacien, Bordeaux ;  
Pr Dupon Michel, infectiologue, Bordeaux ;  
Dr Fabre Xavier, chirurgien viscéral, Cholet ;  
Pr Fabry Jacques, épidémiologiste, Lyon ;  
Dr Faure Karine, infectiologue, Lille ;  
Dr Fournier Sandra, infectiologue, Paris ;  
Dr Garnier Jean-Michel, microbiologiste, Reims ;  
Dr Garraffo Rodolphe, pharmacologue, Nice ;  
Dr Gatecel Claire, anesthésiste-réanimateur, Béziers ;  
Dr Gauzit Rémy, anesthésiste-réanimateur, Paris ;  
Dr Georges Bernard, anesthésiste-réanimateur, Toulouse ;  
Pr Gruson Didier, réanimateur médical, Bordeaux ;  
Dr Guizard Michel, pharmacien, Meaux ;

Dr Harbarth Stephan, infectiologue, Genève, Suisse ;  
Dr Jehl François, microbiologiste, Strasbourg ;  
Dr Joly Luc-Marie, anesthésiste-réanimateur, Rouen ;  
Pr Jonquet Olivier, réanimateur médical, Montpellier ;  
Dr Keita-Perse Olivia, épidémiologiste, Monaco ;  
Dr Korinek Anne-Marie, anesthésiste-réanimateur, Paris ;  
Dr Lafaurie Matthieu, infectiologue, Paris ;  
Dr Lafon Bruno, réanimateur médical, Reims ;  
Pr Lefrant Jean-Yves, anesthésiste-réanimateur, Nîmes ;  
Dr Lemaire Christian, réanimateur médical, Roubaix ;  
Dr Lepelletier Didier, épidémiologiste, Nantes ;  
Pr Lucet Jean-Christophe, médecin hygiéniste, Paris ;  
Pr Martin Claude, anesthésiste-réanimateur, Marseille ;  
Dr Maulin Laurence, infectiologue, Aix-en-Provence ;  
Dr Mignard Jean-Pierre, urologue, Saint-Brieuc ;  
Dr Moll Marie-Christine, gestionnaire de risques, Angers ;  
Dr Moulront Serge, réanimateur médical, Dunkerque ;  
Dr Perrot Françoise, pharmacien, Meaux ;  
Dr Petitpretz Patrick, pneumologue, Le Chesnay ;  
Dr Plantefève Gaëtan, anesthésiste-réanimateur, Argenteuil ;  
Dr Quesnel Catherine, médecin hygiéniste, Pessac ;  
Dr Quinet Béatrice, pédiatre, Paris ;  
Dr Ribaud Patricia, hématologue, Paris ;  
Dr Romero Gilles, pharmacien, Bayonne ;  
Mme Rothan-Tondeur Monique, cadre infirmier, Ivry-sur-Seine ;  
Pr Rouësse Jacques, oncologue médical, Paris ;  
Dr Roussel-Delvallez Micheline, microbiologiste, Lille ;  
Dr Saulnier Jean-Louis, pharmacien, Gonesse ;  
Pr Saux Marie-Claude, pharmacien, Bordeaux ;  
Dr Seguin Philippe, anesthésiste-réanimateur, Rennes ;

Dr Sfez Michel, anesthésiste-réanimateur,  
Paris ;  
Dr Touratier Sophie, pharmacien, Paris ;  
Mr Van Amerongen Alain-Patrice, usager,  
Noisy-le-Roi ;  
Dr Verny Christiane, gériatre, Le Kremlin-  
Bicêtre.





Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)