

GRILLE DE SURVEILLANCE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES EN REANIMATION.

Thuong Marie, Zahar Jean-Ralph, Cohen Yves pour le groupe OUTCOMEREA.

Introduction

La politique du « bon usage des antibiotiques » a 2 objectifs : optimiser l'efficacité d'une antibiothérapie tout en minimisant les phénomènes d'émergence de résistance par la pression de sélection obligatoire qu'elle exerce, tant à l'échelon individuel que collectif (1). Le taux de bactéries multirésistantes (BMR) dans les établissements de soins français est parmi les plus élevés en Europe, en particulier dans les services de réanimation (2) . Au cours de leur hospitalisation, 30 % des patients reçoivent une antibiothérapie, ces chiffres pouvant atteindre 70% dans les unités de réanimation. Différents travaux ont permis de mettre en évidence que dans 30 à 50% des cas, ces prescriptions à visée prophylactique et curative, sont inadaptées. Le lien entre la consommation d'antibiotiques (AB) et l'émergence de résistance a bien été établi, notamment pour certains couples [germe-antibiotique] (3). La 14^{ème} conférence de consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) s'est réunie en 2002 sur le thème de « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? ». La prescription des AB doit faire partie intégrante d'une démarche de qualité des soins, dont les objectifs à court terme passent par une optimisation des traitements et une réduction des volumes de prescription.

A - L'antibiothérapie initiale

En réanimation, la gravité de l'épisode infectieux en rapport soit avec le site infecté et /ou le germe responsable, le terrain souvent fragilisé sur lequel survient cette infection, et l'incidence élevée de BMR sont responsables d'une « surenchère » antibiotique. Le caractère approprié de l'antibiothérapie initiale comme facteur pronostique majeur de morbidité et de mortalité des infections en réanimation justifie, pour une part, cette tendance à l'escalade antibiotique (4, 5). Dans cette situation d'urgence, le délai de mise en route du traitement instauré le plus souvent de façon empirique, doit être le plus court possible. L'existence d'un syndrome inflammatoire, clinique ou biologique, rend problématique notre capacité à discerner entre une colonisation sans critère formel d'infection, situation où une antibiothérapie serait excessive et une infection réelle. La certitude diagnostique quant à la réalité de l'infection, son site, le (s) germe (s) en cause est impérative. Même en situation d'urgence, il est toujours possible avant toute mise en route d'un traitement AB, de se donner

les moyens de documenter l'infection par des prélèvements à visée bactériologique qui soient interprétables pour conforter le diagnostic d'infection, en temps réel ou *a posteriori* en cas de traitement empirique. Cette attitude pragmatique ne retarde pas la mise en route du traitement, améliore la qualité de prescription par une diminution de la consommation d'AB, une diminution de la résistance antibactérienne, du taux de surinfections voire de la mortalité (6-9).

A. 1. Choix de la molécule

Certains facteurs, non spécifiques à la réanimation, doivent être pris en compte lors de l'initiation d'un traitement AB. Ainsi, le choix de la molécule devra être modulé en fonction du foyer infecté, de la présence ou non de matériel étranger, de la taille suspectée de l'inoculum bactérien et de la sensibilité de la souche bactérienne responsable de l'infection. Enfin, l'état immunitaire du patient guide aussi le choix de la molécule mais aussi ses modalités d'administration.

Choix en fonction du caractère communautaire, nosocomiale précoce ou tardive

Les agents pathogènes responsables d'infections communautaires, pour un site donné, sont le plus souvent connus. Malgré l'augmentation croissante de la résistance au sein de ces germes de ville, les AB instaurés de 1^{ère} intention dans ces indications gardent une activité antibactérienne encore satisfaisante. En cas d'infection nosocomiale, plus difficile est le pari microbiologique. Durant son séjour en réanimation, la flore essentiellement digestive du patient, est rapidement modifiée par des facteurs extrinsèques (antibiothérapie préalable, écologie du service, procédures invasives) et remplacée par une flore hospitalière. Notamment en cas d'antibiothérapie préalable (≤ 15 jours), la probabilité que l'infection soit due à une bactérie résistante aux AB, telle que *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SDMR), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, devient très forte et doit être prise en compte dans la décision du choix initial (10).

Choix en fonction des données bactériologiques disponibles

Le traitement peut être *documenté* d'emblée par un prélèvement avec identification du germe effectué au préalable, situation peu fréquente dans nos services de réanimation. Le traitement est le plus souvent instauré de façon *empirique ou probabiliste*, situation la plus fréquente, dans l'attente des résultats définitifs. Cette attitude peut être orientée initialement selon les résultats d'un examen direct ou selon l'épidémiologie du patient, elle-même

appréhendée par les multiples prélèvements de *colonisation* effectués de façon quasi-systématique en réanimation.

Choix en fonction d'une politique antibiotique

Le choix initial de la molécule peut s'intégrer dans le cadre d'une politique collective de contrôle, de retrait ou de restriction ciblée d'une famille ou d'une molécule AB ou d'une politique de type *cycling*, dont le principe encore mal défini repose sur une alternance, une rotation des AB. Les politiques de restriction portant sur une molécule AB (voire une classe) au profit d'une autre, ont souvent été initiées en période épidémique (11-14). Le renforcement simultané des mesures d'hygiène ne permet pas de conclure à une relation évidente de cause à effet d'une telle politique sur la baisse des infections à BMR. Le risque à voir émerger un autre profil de résistance a été observé (11, 15). Hormis, l'étude princeps portant sur l'alternance (non programmée) des aminosides réalisée sur une période de 10 ans (16), les quelques études réalisées sur la rotation des antibiotiques (essentiellement des β -lactamines) sont d'une méthodologie complexe et les résultats peu convaincants quant au bénéfice attendu sur la résistance antibactérienne (17-21).

Les études comparant 2 familles d'AB, dont les critères principaux reposent essentiellement sur leur efficacité clinique voire microbiologique et leur tolérance, concluent pour la majorité à une équivalence de ces molécules dans une situation donnée (22, 23). Actuellement, les études cliniques d'impact sur la flore commensale et l'émergence de résistance sous traitement manquent et donc rien ne permet de privilégier une molécule ou famille antibiotique plutôt qu'une autre. Nous disposons de modèles expérimentaux, d'études cliniques réalisées chez des volontaires sains ou chez des patients de chirurgie programmée comparant des régimes de traitement court et réalisées sur de petits effectifs (24). Au sein des β -lactamines, le céfépime ainsi que les carbapénems auraient un impact minime sur la flore digestive (25). Le rôle délétère des AB à activité anti-anaérobie a été évoqué (26).

En conclusion, les critères essentiels de choix de la molécule reposent, dans l'état actuel de nos connaissances, sur un spectre antibactérien le plus étroit et un choix de molécule diversifié et varié sans « cycle » particulier.

A. 2. Les modalités d'administration

Une prescription AB peut être inadéquate et responsable d'échec clinique ou microbiologique du fait d'une posologie insuffisante ou d'un intervalle entre les doses inapproprié. En réanimation, les variations inter-individuelles et intra-individuelles des volumes de distribution, des fonctions rénales et hépatiques, qui évoluent en fonction du

temps, font que l'adaptation posologique fait partie des objectifs difficiles à atteindre. L'obtention d'une concentration efficace au site infecté est impérative afin d'éviter un sous-dosage et des concentrations sub-inhibitrices responsables de l'émergence de résistance, voire un surdosage avec le risque de toxicité.

Les modalités d'administration ont été établies à partir des propriétés pharmacocinétiques et –dynamiques d'une molécule donnée dans une situation donnée (germe, site d'infection, terrain..) (27). Celles-ci imposent, actuellement, de connaître le type de bactéricidie (concentration- ou temps-dépendant) et entraînent une tendance à la prescription de doses plus élevées.

Les antibiotiques se répartissent en deux groupes :

- les antibiotiques dits *dose-dépendant* dont l'efficacité est corrélée au pic plasmatique (aminosides, fluoroquinolones, métronidazole). L'efficacité de ces antibiotiques est évaluable par le rapport de la concentration plasmatique maximale sur la concentration minimale inhibitrice (C_{max}/CMI) ou par le rapport de l'aire sous la courbe sur la CMI (ASC/CMI) ou plus simplement par la concentration au pic.
- les antibiotiques dits *temps-dépendant* dont l'efficacité est corrélée au pourcentage de temps pendant lequel la concentration plasmatique est supérieure à la CMI (β-lactamines, glycopeptides, clindamycine, macrolides). La concentration résiduelle est le reflet de leur efficacité.

Les aminosides

L'administration en dose unique journalière (effet pic, période réfractaire, effet post-antibiotique) a prouvé son équivalence en termes d'efficacité et de tolérance comparée à l'administration fractionnée (28). Par ailleurs l'augmentation de la dose unique quotidienne (Amikacine et isépaline à 20 mg/kg/j) permet de réduire le temps de la bithérapie à 3 jours pour une efficacité au moins équivalente

Le traitement par aminoside requiert un contrôle de son efficacité par un dosage au pic (29) et de sa tolérance par un dosage de la concentration résiduelle en cas d'insuffisance rénale.

Les fluoroquinolones

Un des travaux importants a permis de déterminer la dose optimale de ciprofloxacine à 400 mg x 3/jour, appliquée pour les infections à *P.aeruginosa*, déterminée pour une valeur-seuil d'AUC à 125 et prédictive de la guérison clinique et microbiologique (30). Un travail plus récent a proposé un rapport pic/CMI > 12 pour la lévofloxacine comme facteur prédictif de succès clinique (31). L'application pratique est moins évidente, ce d'autant que le dosage des

fluoroquinolones ne s'effectue pas en routine, possiblement difficile à interpréter en dehors de la recherche d'une concentration toxique .

Les glycopeptides

La cinétique temps-dépendant de ces molécules a permis de démontrer une efficacité au moins équivalente et un moindre coût lorsque la vancomycine était administrée en perfusion continue versus discontinue (32). L'inquiétude croissante des souches de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) incitent à vérifier les concentrations plasmatiques et l'absence de sous-dosage.

Les β -lactamines

Concernant, les β -lactamines, un temps de contact de 60-70% confère une efficacité de 100% et ne justifie pas une augmentation des concentrations. L'administration continue de ceftazidime est actuellement préconisée dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa* mais se heurte aux études encore parcellaires et réalisées sur de faibles effectifs (33, 34), ainsi qu'à la difficulté des dosages en routine. En pratique, elle nécessite une voie d'abord centrale, et pose le problème d'incompatibilité physico-chimique avec de nombreux médicaments (vancomycine, midazolam, propofol, nicardipine) (35). Le risque accru mais théorique de neutralisation en présence d'une β -lactamase, ce d'autant si l'inoculum est important, pourrait être diminué par une dose de charge.

A. 3. Associations d'antibiotiques

Les objectifs d'une association antibiotique sont principalement au nombre de trois :

- Obtenir une synergie vraie qui a été démontrée pour l'association β -lactamines/aminosides dans les infections à streptocoque- entérocoque, voire un effet additif. L'amélioration de l'effet antibactérien ou de la vitesse de bactéricidie, souvent arguée, constitue une justification annexe de l'effet additif permettant une diminution des doses et/ou de la durée de traitement.
- Prévenir l'émergence de souches résistantes, ce qui a été démontré pour le traitement de la tuberculose, concept élargi à des organismes pour lesquelles les mutants résistants sont facilement sélectionnés (*P.aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter sp.*, *Acinetobacter baumannii*..). Les molécules telles que la rifampicine, l'acide fusidique, la fosfomycine sont déconseillées en monothérapie (taux de mutation élevé).
- Elargir le spectre antibactérien du traitement, préoccupation légitime en situation empirique et urgente ou dans une infection polymicrobienne connue ou suspectée .

Les situations justifiant une association peuvent être réparties en *formelles* et *généralement admises* :

Indications formelles, l'association sera de longue durée (>5 jours) :

Infection documentée:

Endocardite à entérocoque [septicémie].

Infection à *Pseudomonas* (sauf urinaire).

Sites difficilement accessibles à une antibiothérapie quel que soit le germe : abcès intracérébraux, médiastinite, affections ostéoarticulaires

Traitement empirique:

Neutropénique fébrile

Indications généralement admises, l'association sera de courte durée (<5 jours)

Infection documentée:

Infection sévère à *S.aureus*.

Endocardite à streptocoque.

Entérobactérie du groupe III.

Pyélonéphrite compliquée

Infection neurochirurgicale à BGN.

Empirique:

Sepsis grave

En cas d'association antibiotique initiale, en l'absence de documentation secondaire et quelle que soit la gravité, l'association n'est plus justifiée au delà du 5^{ème} jour. Certaines indications à une association antibiotique sont actuellement remises en question : péritonite (36), neutropénique fébrile (37), infection à *Pseudomonas aeruginosa* (38). Dans ce dernier cas, les aminosides sont recommandés en 1^{ère} intention par comparaison aux fluoroquinolones (taux de mutation élevé).

B. Suivi des traitements

B. 1. Réévaluation du traitement

Cette étape est essentielle pour valider l'indication à traiter, même si le traitement a été initié avec certitude, optimiser le choix du traitement et ses modalités, arrêter un traitement *a posteriori* jugé excessif et inutile. Lorsque l'antibiothérapie a été débutée de façon empirique dans l'attente des résultats et donc secondairement documentée, une réévaluation de l'indication et du choix du traitement initial est impérative à la 24^{ème} heure au vu des résultats des cultures et enfin à la 48^{ème} heure au vu des résultats de l'antibiogramme. A chacune de ses étapes, l'antibiothérapie peut se retrouver en excès, auquel cas l'adaptation consiste en une désescalade thérapeutique vers la molécule au spectre le plus étroit ou, plus rarement, en défaut (39). Même si le traitement est d'emblée documenté, la réévaluation de l'antibiothérapie à J3 en fonction de l'efficacité clinique, biologique et radiologique, est impérative.

En cas de traitement empirique non documenté (situation *d'urgence* qui devrait être rare), l'antibiothérapie devra être réévaluée au 2^{ème}-3^{ème} jour. En l'absence d'amélioration, le diagnostic initial doit être remis en cause, en réalisant une fenêtre thérapeutique et de nouvelles investigations. Un certain nombre de fièvres ne sont pas des infections (40), un certain nombre d'infiltrats pulmonaires ne sont pas des PNP infectieuses (7). De même, un abcès ou une collection insuffisamment drainés sont source de faux échecs thérapeutiques, même si l'antibiothérapie est appropriée. Quel pourrait-être le chiffre acceptable de traitements empiriques non documentés et poursuivis au-delà de J3 sans réévaluation, neutropénie fébrile exclus ?

B. 2. Dosages des antibiotiques

La variabilité inter- et intra-individuelle des doses requises efficaces ne permet pas de proposer une dose standard et nécessite le contrôle des concentrations au pic ou à la résiduelle, ou les taux circulants en cas de perfusion continue. Les dosages utiles et réalisables en pratique concernent les aminosides et les glycopeptides (méthode radioenzymatique). Les dosages de β -lactamines et de fluoroquinolones (H.P.L.C.) sont certainement utiles en cas de surdosage. Leur intérêt pour juger de l'efficacité thérapeutique, qui nécessiterait une adaptation des doses en fonction de la CMI du germe, doit être évalué.

Les aminosides

Bien que les objectifs à atteindre reposent sur des études non contrôlées, la valeur optimale du pic sérique, reflet de l'efficacité thérapeutique, est de l'ordre de 5-6 fois la CMI ($CMI \leq 4$ pour la tobramycine, gentamicine, nétilmicine ; $CMI \leq 8$ pour l'amikacine et l'isépamicine). Des concentrations au pic de 40 à 60 mg/L pour l'amikacine-isépamicine et de 20 à 25 mg/L

pour les autres molécules sont préconisées. Le contrôle de la concentration résiduelle (< 5 mg/L pour l'amikacine, < 2.5 mg/L pour les autres aminosides) est impératif avant l'injection suivante en cas d'insuffisance rénale.

Les glycopeptides

L'efficacité du traitement est appréciée par la mesure de la concentration résiduelle ou à l'équilibre en cas de perfusion continue (Tableau 1). La tendance est à l'augmentation des doses dans la crainte des souches GISA.

Tableau 1 : concentrations résiduelles des glycopeptides (41)

	Concentration résiduelle des glycopeptides (mg/L)
I. sévères, endocardite	20-25
I.ostéo-articulaire, méningite	30-40
Souches GISA	20-40

B. 3. Durée utile du traitement

D'une façon générale, la durée utile d'une antibiothérapie reste un domaine difficile à déterminer nécessitant des études d'équivalence et comportant des critères de guérison clinique et microbiologique, ainsi que l'absence de récurrence. Celle-ci reste encore approximative mais sûrement excessive. Par extrapolation des résultats de 2 études réalisées en ville sur le portage à pneumocoque, la tendance s'oriente vers des traitements dont les doses unitaires seraient plus élevées mais d'une durée plus courte (42, 43).

Pneumopathie (PNP)

La durée de traitement des PNP communautaires a été déterminée par différentes sociétés savantes : ATS (2001), SPILF (1999), IDSA (1998), ESCAP (1998). Celle-ci est en moyenne de 7 à 10 jours pour les PNP à germes pyogènes et d'au moins 15 j de 10 à 14 jours pour les PNP à germes intracellulaires. En attendant les conclusions de la nouvelle conférence de consensus de l'ATS et d'une étude en cours (Chastre et coll.), les recommandations sont celles de l'ATS de 1995 : 14 à 21 jours pour les PNP nosocomiales, 7 à 10 jours pour les PNP à *S.aureus* sensible à la méticilline et à *H. Influenza*.

Infections liées au cathéter (ILC)

La durée de traitement est de 7 à 14 jours suivant l'existence d'une bactériémie pour les ILC à *S.aureus*, *P. aeruginosa*, *Candida sp.*, *bacillus sp.* et les germes résistants. En cas d'ILC à

entérobactérie ou entérocoque, l'antibiothérapie n'est pas utile ou du moins inférieure à 7 jours. Une révision du consensus de la SRLF de 1994 est en cours.

Péritonite communautaire

La SFAR a établi des recommandations en 2000 : la durée utile est conditionnée par le délai entre la contamination péritonéale et l'acte chirurgical, l'importance des lésions, la nature de l'épanchement et la gravité clinique. Elle s'échelonne de 24 heures jusqu'à un maximum de 10 jours.

L'infection urinaire

La durée de traitement d'une pyélonéphrite simple est de 7 à 14 jours (IDSA 1999, SPILF 1991). La forme compliquée et l'atteinte prostatique nécessitent un traitement de plus de 3 semaines. En attendant la prochaine conférence de consensus de la SPILF, la prise en charge d'une bactériurie symptomatique sur sonde vésicale reste mal codifiée et fait souvent appel à une antibiothérapie « flash » associée au retrait ou au changement de sonde.

En conclusion, les durées de traitement restent encore très approximatives mais ne devraient que rarement dépasser 15 jours. Pour chaque traitement instauré, nous devrions être en mesure de déterminer *a priori* la durée utile d'un traitement, en précisant sur la prescription quotidienne la date (*ie* J2/J14).

NB : l'antibioprophylaxie a fait l'objet de recommandations établies par la SFAR en 1992.

C. Organisation au sein du service de réanimation

L'organisation à l'échelle de l'hôpital s'est développée à 2 niveaux complémentaires:

- mise en place de mesures incitatives (prescription nominative, système de dispensation des AB limitée dans le temps)
- systèmes d'aide à la décision (guides de poche remis aux médecins, formation des médecins, référent en antibiothérapie)

L'organisation interne au sein du service de réanimation devrait disposer de :

- Référent interne ou externe en antibiothérapie.
- Staff dédié aux problèmes infectieux au minimum 1 fois/semaine, centré sur les résultats des examens microbiologiques, assisté ou non d'un microbiologiste, avec discussion et interprétation de ces résultats, réévaluation d'une antibiothérapie en cours, respect des modalités de prescription définies au préalable.

- Suivi par patient des épisodes infectieux et de son traitement, récapitulatif à la sortie du patient (portage de BMR, infections nosocomiales, journées-antibiotique en précisant les molécules).
- Formations régulières des médecins.
- Evaluation des pratiques de l'antibiothérapie dans le service.
- Maîtrise de l'information avec régulation de la visite médicale (contrôle des informations des firmes pharmaceutiques).
- Surveillance de la consommation d'antibiotiques ciblés et de l'incidence des bactéries multirésistantes en croisant volume AB (doses définies journalières ou nombre de patients exposés aux AB) et taux de résistance pour certains couples donnés [antibiotique/germe].

En résumé, il nous a paru intéressant de tenter de dégager certaines spécificités de l'antibiothérapie curative en réanimation et de proposer une grille de surveillance-qualité du bon usage des antibiotiques (Tableau II).

Tableau II : Grille de surveillance de la prescription antibiotique en réanimation

Grille de surveillance de la prescription antibiotique (AB)
Prise de décision commune : <i>chaque soignant sait et connaît l'existence d'un traitement AB pour chaque patient de l'unité</i>
Indication à traiter justifiée : <i>quelles en sont les raisons ?</i>
Traitement documenté : <i>connaissance des résultats microbiologiques (germe, Abgramme) ?</i>
TT empirique dans l'attente des résultats microbiologiques : <i>degré d'urgence, délai de mise en route ?</i>
TT empirique sans documentation microbiologique : <i>quelles en sont les raisons, degré d'urgence, délai de mise en route ?</i>
Réflexion sur le choix de la molécule initiale : <i>quelles en sont les raisons ?</i>
Réflexion sur les modalités d'administration : <i>dose unitaire, durée de perfusion, intervalle entre les doses, adaptées à la fonction rénale, hépatique ?</i>
Indication à une association AB justifiée : <i>quelles en sont les raisons ?</i>
Réflexion sur le choix de l'association : <i>quelles en sont les raisons ?</i>
Réflexion sur ses modalités d'administration : <i>dose unitaire, durée de perfusion, intervalle entre les doses, adaptées à la fonction rénale, hépatique ?</i>
Réévaluation du traitement : <ul style="list-style-type: none"> - si TT documenté : <i>connaissance des résultats microbiologiques (germe, Abgramme), adaptation du traitement à J ? et selon quels critères ?</i> - si TT non documenté : <i>raisons justifiant son maintien ?</i>
Dosage d'AB : <i>connaissance des résultats, adaptation des doses ou de l'intervalle entre les doses ?</i>
Durée globale de traitement : <i>durée prévisible a priori, écrite sur la prescription du jour, raisons justifiant son maintien au-delà de 15 jours ?</i>
Durée de l'association : <i>durée prévisible a priori, écrite sur la prescription du jour, raisons justifiant son maintien au-delà de 5 jours ?</i>
Organisation minimale au sein du service
Staff dédié aux problèmes infectieux (1 fois/semaine) ± microbiologiste Episode(s) infectieux, traitement(s) antibiotique(s) notés dans le dossier-patient et le CRH

Références

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital: recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. Paris; 1996.
2. Hanberger H, Garcia-Rodriguez J, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens M, et al. Antibiotic susceptibility among aerobic Gram-negative bacilli in Intensive Care Units in 5 European countries. *JAMA* 1999;281:67-71.
3. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE, Gaynes R. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1998;19:388-94.
4. Kollef M, Sherman G, Ward S, Fraser V. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
5. Dupont H, Mentec H, Sollet J, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intens Care Med* 2001;27:355-62.
6. 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;156:196-200.
7. Singh N, Rogers P, Atwood C, Wagener M, Yu V. Short course antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;162:505-11.
8. Fagon J, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 2000;132:621-630.
9. Timsit J, Cheval C, Gachot B, Bruneel F, Wolff M, Carlet J, et al. Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intens Care Med* 2001;27:640-7.
10. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaut D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157:531-9.

11. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late generation cephalosporins. *Ann. Intern. Med.* 1993;119:353-8.
12. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Liñares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998;42:53-8.
13. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Infect. Dis.* 1996;23:1020-5.
14. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes M. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin. Infect. Dis.* 1996;23:118-24.
15. 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;280:1233-7.
16. Young EJ, Sewell CM, Koza MA, Claridge JE. Antibiotic resistance patterns during aminoglycoside restriction. *Am. J. Med. Sci.* 1985;290:223-7.
17. De Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA, Vos MC, Van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000;355:973-8.
18. Dominguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders CC, Sanders E. A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2000;21 (Supl.):S4-S8.
19. 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;162:837-43.
20. 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;156:1040-8.
21. Raymond D, Pelletier S, Crabtree T, Gleason T, Hamm L, Pruett T, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29(6):1101-08.
22. Brun-Buisson C, Sollet J, Schweich H, Brière S, Petit C, group ftVs. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus

ceftazidime/amikacin: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 1998;26:346-54.

23. Alvarez-Lerma F, Insausti-Ordenana J, Jorda-Marcos R, Maravi-Poma E, Torres-Marti A, Nava J, et al. Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: a prospective randomized multicenter trial. *Intens Care Med* 2001;27(493-502).

24. Michéa-Hamzehpour M, Auckenthaler R, Kunz J, Péchère JC. Effect of a single dose of cefotaxime or ceftriaxone on human faecal flora, a double-blind study. *Drugs* 1988;35 Suppl. 2:6-11.

25. Edlund C, Hedberg M, Nord C. Ecological impact of Beta-lactam treatment on normal human intestinal microflora. In: Vincent J, editor. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin: Springer-Verlag; 2000. p. 111-123.

26. Donskey J, Chowdhry T, Hecker M, Høyen C, Hanrahan J, Hujer A, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000;343:1925-32.

27. Thomas JF, A., Bhavnani S, Hyatt J, Cheng A, Ballow C, Schentag J. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:521-7.

28. Munckhof W, Grayson M, Turnidge J. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:645-63.

29. Moore R, Lietman P, Smith C. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93-9.

30. Forrest. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073-81.

31. Preston S, Drusano G, Berman A, Fowler C, Chow A, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of Levofloxacin. *JAMA* 1998;279:125-9.

32. 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;45:2460-7.

33. Nicolau D, McNabb J, Lacy M, Quintiliani R, Nightingale C. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:497-504.
34. Lipman J, Gomersall C, Gin T, Joynt G, Young R. Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:309-11.
35. Servais H, Tulkens P. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2643-7.
36. Dupont H, Carbon C, Carlet J, The severe generalized peritonitis study group. 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. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2028-33.
37. 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;33:1295-301.
38. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparaison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999;43:1379-82.
39. Thuong M, Schortgen F, Zazempa V, Girou E, Soussy C, Brun-Buisson C. Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals: the importance of empirical therapy assisted re-evaluation. *J. antimicrob. Chemother.* 2000;46:501-8.
40. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intens Care Med* 1999;25:668-73.
41. Sollet J, May-Michelangeli L. Choix d'une antibiothérapie pour le traitement d'une infection à staphylocoque. In: Arnette, editor. *Infections et antibiothérapie en réanimation aux urgences et en chirurgie.*; 2000. p. 495-521.
42. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle-Kervroëdan F, et al. Low dosage and long treatment duration of B-lactam. Risks factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279:365-70.
43. Schrag S, Pena C, Fernandez J, Sanchez J, Gomez V, Perez E, et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage. *JAMA* 2001;286:49-56.