

Place des référents en antibiothérapie en réanimation

Role of Antimicrobial Stewardship Teams in Intensive Care Units

P. Lesprit

Reçu le 2 février 2018 ; accepté le 19 mars 2018
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Résumé Dans les hôpitaux français, les référents antibiotiques ont comme principale mission d'assurer une activité de conseil sur le bon usage des antibiotiques sur avis sollicités ou à partir d'alertes générées par la microbiologie ou la pharmacie. À première vue, leurs contributions semblent donc importantes en réanimation, où près d'un patient sur deux reçoit une antibiothérapie pendant son séjour. Plusieurs études ont montré que les avis des infectiologues permettaient d'améliorer la qualité de l'antibiothérapie prescrite et de réduire l'exposition des patients aux antibiotiques. Cependant, les bénéfices de ces interventions sur l'évolution clinique des patients ou sur l'écologie bactérienne sont plus difficiles à démontrer. L'activité des référents antibiotiques doit s'intégrer dans un programme multidisciplinaire de bon usage des antibiotiques, intégrant d'autres intervenants et en premier lieu les réanimateurs, avec lesquels une collaboration étroite est fondamentale pour la réussite de ce programme.

Mots clés Antibiotiques · Réanimation · Conseils · Usage · Impact

Abstract In French hospitals, antimicrobial stewardship teams are dedicated to optimize antimicrobial use. They can provide solicited advices by attending ward physicians or unsolicited interventions providing from alerts of the microbiology or the pharmacy. Their role in intensive care units seems logical, because of the high antibiotic exposure of the patients admitted in these units. Several studies have shown that for an infectious disease, physicians advices are associated with higher appropriateness of antibiotic prescriptions and lower use of antibiotics. However, the potential clinical or ecological impact of these interventions is still unknown. Therefore, for infectious disease, physicians must

closely work with other members of the multidisciplinary antimicrobial stewardship team. Particularly, a close interactive collaboration with intensivists seems to be essential for the success of the program.

Keywords Antibiotics · ICU · Advices · Use · Impact

Introduction

Il y a neuf ans, la journée organisée par l'association OUT-COMEREA comprenait une présentation sur la place des infectiologues en réanimation dont le titre était le suivant : « L'infectiologue a-t-il une place en réanimation ? ». Neuf ans plus tard, la revue *Médecine intensive réanimation* aborde le même sujet, mais le point d'interrogation a disparu. C'est donc clairement un progrès et probablement le signe que les infectiologues et référents antibiotiques ont trouvé leur place dans les services de réanimation [1,2].

À vrai dire, la question devrait surprendre : parmi les missions confiées au référent antibiotique (circulaire du 2 mai 2002, décret du 20 septembre 2013), l'une des principales est d'assurer des actions de conseil sur le bon usage des antibiotiques sur avis sollicité par les prescripteurs ou à partir d'alertes générées par la microbiologie (hémocultures positives, identification de bactéries multirésistantes [BMR]) ou par la pharmacie (prescription d'antibiotiques à spectre large) [3,4]. Dans un établissement de santé, s'il existe un secteur de soins où ces conditions sont fréquemment réunies, c'est bien la réanimation : près d'un patient sur deux y reçoit une antibiothérapie pendant son séjour, et la prévalence des BMR y est élevée [5]. Une étude française déjà ancienne évaluant 100 prescriptions antibiotiques dans une réanimation montrait ainsi que 60 % des prescriptions pouvaient être modifiées, mais que le taux de désescalade restait faible à 22 % [6].

Cependant, la réponse à cette question est plus complexe. Ainsi, dans la récente recommandation formalisée d'experts sur les stratégies de réduction de l'utilisation des

P. Lesprit (✉)

Service de biologie clinique, hôpital Foch,
40 Rue Worth, F-92150 Suresnes, France
e-mail : p.lesprit@hopital-foch.org

antibiotiques à visée curative en réanimation, sur les 44 pages du document, seulement six lignes sont consacrées à la place de la consultation d'infectiologie en réanimation [7]. Ses éventuels avantages « restent débattus ». Néanmoins, les experts soulignent l'intérêt probable de mise en place d'une concertation pluridisciplinaire destinée à améliorer l'adéquation de l'antibiothérapie, à favoriser la désescalade et à limiter la consommation d'antibiotiques (accord fort).

Nous aborderons dans ce point de vue les éléments suivants : pour commencer, quelles sont les données de la littérature apportant des arguments en faveur de l'activité d'un référent antibiotique dans un service de réanimation ? Deuxièmement, quelles sont les difficultés attendues pour le référent antibiotique ? Enfin, avant de conclure, nous évoquerons les actions menées actuellement en collaboration avec les collègues réanimateurs de l'hôpital Foch.

Efficacité des actions menées par le référent antibiotique en réanimation

Il n'y a plus de discussion sur la nécessité de mettre en place un programme de bon usage des antibiotiques (le fameux Antimicrobial Stewardship Program) en réanimation comme le soulignaient déjà Kollef et Micek dans un éditorial de 2012 : pour ces auteurs, ce programme était nécessairement multidisciplinaire et devait impliquer réanimateurs, microbiologiste, pharmacien... et infectiologue [8]. L'efficacité de ces programmes a fait l'objet d'une revue de la littérature en 2011 [9]. Vingt-quatre études ont été retenues par les auteurs de méthodologie qualifiée de pauvre : néanmoins, l'impact des programmes était positif permettant de réduire l'exposition des patients aux antibiotiques (de 11 à 38 %), d'en réduire les coûts et d'améliorer la qualité des prescriptions. Il faut noter que la réduction des durées d'antibiothérapie ne s'associait pas à une évolution clinique défavorable des patients. Malheureusement, cette revue qui s'adressait aux différents composants d'un programme de bon usage (restriction des prescriptions, protocoles, réévaluation systématique de la prescription, aide informatisée à la prescription entre autres) n'a finalement analysé que cinq études portant sur l'activité des référents antibiotiques.

Une étude menée dans un hôpital turc montre ainsi que dans une réanimation de 28 lits, une évaluation quotidienne des prescriptions d'antibiotiques par deux infectiologues retrouve un taux élevé de prescriptions inappropriées (47,3 %) ; les deux motifs les plus fréquents étant l'absence d'indication à l'antibiothérapie (38,9 %) et la durée trop longue de l'antibioprophylaxie chirurgicale (34,1 %) [10]. Cela peut être amélioré par la visite d'un infectiologue en réanimation, une approche développée depuis 1999 à l'hôpital de Nice [11]. Cette équipe a montré l'impact important d'une visite régulière trois fois par semaine avec proposition

d'avis aux réanimateurs sur les durées d'antibiothérapie (réduites en moyenne de 23 à 13 jours) et la consommation des antibiotiques (-24 %). De même, une intervention similaire effectuée dans une réanimation de 14 lits au Brésil s'associe à une réduction des consommations d'antibiotiques à risque écologique élevé (céphalosporines de troisième génération : -34 %, carbapénèmes : -57 %) au bénéfice d'une plus grande consommation des pénicillines à spectre étroit (+53 à 70 %) et des pénicillines antipityocyaniques (+65 %) [12].

La réévaluation externe au service a également montré son efficacité lorsqu'elle est systématiquement effectuée à j3 et j10 par un binôme pharmacien-infectiologue [13]. Le pharmacien revoit toutes les prescriptions d'antibiotiques à large spectre (carbapénèmes, céphalosporines de troisième génération, pipéraciline-tazobactam, fluoroquinolones, vancomycine) et prend l'avis d'un infectiologue lorsqu'il identifie une opportunité de modification de l'antibiothérapie. Avec cette méthode, les auteurs observent un impact important de l'intervention sur les consommations des molécules ciblées qui diminuent de 22 % ($p < 0,0001$). La réduction de l'exposition des patients aux antibiotiques n'a pas d'impact clinique négatif sur la mortalité ou la durée de séjour et s'associe à un impact écologique positif : réduction des infections à *Clostridium difficile* et augmentation de la sensibilité des bacilles à Gram négatif au méropénème.

Peu d'études ont réussi à mettre en évidence un impact positif des interventions sur l'évolution clinique des patients. Cependant, Rimazi et al. dans une étude de type « avant/après » où les prescriptions d'antibiotiques d'une réanimation de 24 lits sont systématiquement discutées entre réanimateurs et infectiologue observent les résultats suivants : impact attendu de réduction des consommations d'antibiotiques (-11 %), réduction des antibiotiques à spectre large (de -5 à -50 %) et augmentation de 15 fois des molécules à spectre étroit [14]. De façon plus intéressante, ils observent également une réduction significative de la mortalité hospitalière, de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour. Une grande majorité (84 %) des recommandations sont suivies par les réanimateurs, et la charge de travail quotidienne de l'infectiologue semble raisonnable (deux heures). Une expérience assez similaire est rapportée dans l'étude prospective de Raineri et al. avec avis infectiologique systématique, permettant d'aboutir à une antibiothérapie plus appropriée (83,7 vs 68,8 % ; $p = 0,0004$) [15]. Logiquement, les patients traités de façon appropriée ont significativement une mortalité hospitalière inférieure et une durée de séjour en réanimation plus courte.

Il est également possible pour le référent antibiotique de centrer son activité sur un critère précis tel que la qualité de la documentation microbiologique. C'est ainsi que Katsios

et al. montrent que l'intervention d'un binôme infectiologue-pharmacien permet d'augmenter l'antibiothérapie des infections documentées à partir de prélèvements normalement stériles (de 64 à 83 %) et de réduire l'antibiothérapie des colonisations (de 71 à 46 %) [16]. En parallèle, l'intervention s'associe à une augmentation significative de la traçabilité de l'indication du traitement, de sa durée et de la désescalade. Une expérience similaire est rapportée par Fox et al. en réanimation chirurgicale où la consultation d'infectiologie permet d'améliorer la qualité de la documentation microbiologique d'infections graves post-traumatiques [17].

L'approche peut ainsi impliquer un binôme infectiologue-microbiologiste comme dans l'expérience niçoise avec visite du binôme en réanimation trois fois par semaine : dans leur expérience, l'adéquation de l'antibiothérapie entre j1 et j3 n'est pas significativement modifiée par l'intervention (73 vs 80 %, $p = 0,31$), mais aboutit à une réévaluation plus fréquente du diagnostic (11 vs 32 %, $p = 0,02$) avec une tendance à une adaptation plus fréquente de l'antibiothérapie à la documentation microbiologique (25 vs 50 %, $p = 0,18$) [18]. Dans cette étude, le temps passé par l'infectiologue était estimé à trois heures par semaine. Un impact plus important sur le volume des prescriptions d'antibiotiques dans un service de réanimation est observé dans le travail de Peto et al. où un avis systématique d'un infectiologue est donné cinq jours sur sept [19]. La consommation d'antibiotiques est ainsi réduite de 38 %, avec un impact important sur les molécules à spectre large telles que les carbapénèmes ou les fluoroquinolones.

Une autre expérience française intéressante à rapporter est celle de l'intervention d'un infectiologue dans le service de réanimation de l'hôpital de Provins, en soutien d'une activité multidisciplinaire associant pharmacien, microbiologiste et hygiéniste [20]. L'infectiologue effectue une revue hebdomadaire de toutes les prescriptions d'antibiotiques et répond également aux appels téléphoniques cinq jours sur sept : après une année, l'intervention aboutit à une baisse conséquente des consommations de fluoroquinolones (-70 %) et de carbapénèmes (-50 %) ; la consommation globale d'antibiotiques en réanimation est réduite de 10 %. Dans l'ensemble de l'hôpital, la résistance d'*Escherichia coli* et de *Pseudomonas aeruginosa* à la ciprofloxacine diminue de 40 %. D'autres études suggèrent un impact important des avis de l'infectiologue sur l'écologie bactérienne : la visite hebdomadaire avec le réanimateur permet de réduire de 38 % la consommation d'antibiotiques, notamment des molécules à spectre large (moins 55 %) avec une réduction significative du nombre de patients colonisés ou infectés à *P. aeruginosa* multirésistant ou à *Stenotrophomonas maltophilia* [21]. Ces interventions sont également rapportées comme étant coûteuses, notamment lorsqu'elles concernent les prescriptions d'antifongiques [22].

Difficultés attendues pour le référent antibiotique en réanimation

Les patients de réanimation ont des particularités liées à leur gravité qui sont bien décrites dans la littérature et qui doivent être prises en compte dans le choix de l'antibiothérapie notamment en termes de propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques [23]. Il s'agit d'une première difficulté potentielle pour le référent antibiotique non issu de la filière de la réanimation. Une connaissance approfondie de ces problématiques, de la littérature en rapport et une solide expérience en réanimation sont donc nécessaires afin de livrer un avis adéquat. Par ailleurs, l'expertise potentielle des réanimateurs en antibiothérapie peut rendre le travail du référent peu utile ou très difficile. Cette particularité est peu étudiée dans la littérature, mais est bien mise en évidence dans un travail mené dans deux hôpitaux de l'AP-HP [24]. Dans cette étude, la connaissance en antibiothérapie des médecins est évaluée à l'aide de vignettes cliniques : il s'avère que cette évaluation de la connaissance en antibiothérapie est bien corrélée à la prescription appropriée d'antibiotiques. En analyse multivariée, les prescriptions appropriées sont significativement associées aux prescriptions provenant des soins intensifs ou d'anesthésie, au contraire de celles de chirurgie ou de médecine.

Ainsi, dans un travail mené à l'hôpital Henri-Mondor, nous avons observé que les prescriptions d'aminoglycosides, et notamment leur durée, étaient plus souvent conformes lorsqu'elles provenaient de la réanimation : en analyse multivariée, les prescriptions de réanimation étaient significativement associées à une durée conforme avec un odds ratio ajusté à 4,46 [25].

L'interaction entre les réanimateurs et le référent antibiotique est un élément crucial pour le succès du programme, comme le montre cette étude canadienne évaluant une intervention cinq jours sur sept du type « *audit and feedback* des prescriptions », menée par un binôme clinicien-pharmacien dans deux réanimations [26]. Alors que l'intervention montre son efficacité dans la première réanimation avec une réduction de 28 % des prescriptions d'antibiotiques et plus particulièrement pour les molécules actives sur *P. aeruginosa* (-44 %), la même intervention s'avère totalement inefficace dans la deuxième réanimation. Les raisons de cet échec ne sont pas expliquées dans ce travail : les prescriptions d'antibiothérapie sont-elles plus appropriées dans la deuxième réanimation ? Existe-t-il des réticences des réanimateurs à suivre les recommandations du binôme ? Le même constat est effectué dans le travail de Pulcini et al. où l'adhésion aux conseils d'un infectiologue est évaluée en prospectif dans deux réanimations (A,B) du CHU de Nice [27]. Sur les 381 avis donnés, 326 d'entre eux (86 %) sont suivis par les réanimateurs, ce qui est un bon résultat. Néanmoins, en

analyse multivariée, deux facteurs indépendants sont associés au suivi des avis : la proposition de poursuivre la même antibiothérapie avec un odds ratio de 4,8... mais également le fait de donner un avis dans la réanimation B (odds ratio : 4,9). Ce travail montre également deux autres résultats intéressants : un taux important (33 %) de discordance diagnostique entre infectiologue et réanimateur et une fréquence élevée de proposition de modifications de l'antibiothérapie (arrêt 23 %, changement 41 %). La séniorisation de l'avis infectiologique et l'interaction avec l'équipe médicale prenant en charge le patient sont également des éléments fondamentaux notés par l'équipe de l'hôpital de Melbourne où un binôme pharmacien-infectiologue effectue une visite cinq jours sur sept en réanimation [28]. Parmi les 113 avis donnés sur une période de quatre semaines, un tiers d'entre eux sont une proposition d'arrêt de l'antibiothérapie, les autres avis concernent une initiation (21,2 %), une désescalade (11,5 %) ou un élargissement du spectre (10,6 %). Les auteurs rapportent une plus grande adhésion aux avis quand ceux-ci sont donnés par l'infectiologue senior (90 vs 74 %) et quand le réanimateur est associé aux visites du binôme.

Une des difficultés pour convaincre les plus sceptiques tient également à la qualité des études publiées, dont très peu sont des études randomisées. Idéalement, on souhaiterait pouvoir disposer de travaux avec un niveau de preuve élevé, comme l'étude randomisée déjà ancienne comparant une stratégie d'arrêt de l'antibiothérapie des pneumonies acquises sous ventilation mécanique, proposée par un intervenant extérieur à la réanimation, et une stratégie où la réévaluation est menée par le médecin prenant en charge le patient [29]. L'intervention permet de réduire significativement la durée moyenne de l'antibiothérapie de huit à six jours ($p = 0,001$), et cela, sans impact clinique négatif sur le taux de réinfection, la mortalité hospitalière ou la durée de séjour en réanimation.

Pour le référent antibiotique, il est également possible que ses interventions soient moins prioritaires en réanimation que dans les autres services de l'hôpital. C'est ce que nous avons observé à l'hôpital Henri-Mondor lors de la réévaluation systématique des prescriptions de carbapénèmes [30]. Sur les 337 prescriptions auditées dans les trois premiers jours de l'initiation du traitement, la réévaluation était plus souvent réalisée par les réanimateurs (44,6 %) que par les médecins des autres services (5,6 %). Ainsi, la réévaluation menée par l'infectiologue s'avérait moins nécessaire et donc plus rarement réalisée en réanimation (24,1 vs 81,7 %).

Expérience de l'hôpital Foch : bilan de l'activité et actions entreprises

À l'hôpital Foch (466 lits), l'activité transversale d'infectiologie en réanimation et soins intensifs (30 lits) comprend

depuis quatre ans les éléments suivants : avis sollicités sur demande des médecins du service, réunion hebdomadaire systématique avec réanimateurs et un microbiologiste où les dossiers de tous les patients atteints d'infection et/ou sous antibiothérapie sont revus et discutés, et réévaluation systématique des prescriptions de carbapénèmes sur alerte générée par la pharmacie. Le bilan effectué sur 501 avis montre que 49,1 % des patients sont atteints d'infections nosocomiales et que 22,5 % d'entre eux le sont par une BMR. Les avis donnés portent principalement sur la durée de l'antibiothérapie (44,5 %), la désescalade (33,9 %) ou le diagnostic (22,1 %) ; alors que seulement 7,8 % des avis portent sur un élargissement du spectre. En termes de charge de travail, la durée moyenne d'un avis est de 18 minutes, et 52,5 % des dossiers sont réévalués plus d'une fois pendant le séjour des patients. Le bilan des consommations d'antibiotiques de la réanimation montre une diminution de 17 % depuis la mise en place de ce programme ; un impact éventuel sur l'écologie du service n'a cependant pas été mesuré.

L'interaction avec les réanimateurs a également permis d'optimiser la prise en charge des patients en développant les points suivants : indications et modalités d'utilisation des alternatives aux carbapénèmes (céfépime, pipéracilline-tazobactam, témocilline, céfoxitine) ; place des nouvelles céphalosporines avec inhibiteurs notamment pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* multirésistant et en collaboration avec la microbiologie, mise en place de tests rapides pour l'identification et la détection des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (MALDI-TOF et test Bêta-lacta®). En particulier, l'utilisation des alternatives aux carbapénèmes pour le traitement des infections à entérobactéries productrices de BLSE fait actuellement débat en réanimation et a été revue récemment [31]. Nous utilisons ces alternatives dès que possible mais dans des conditions bien définies : patient stabilisé, notamment sevré ou en cours de sevrage en amines vasopressives, site de l'infection autorisant une diffusion suffisante de l'antibiotique (infection urinaire ou plus rarement digestive si la source de l'infection a été contrôlée par la chirurgie ou un drainage), vérification de la sensibilité de la souche par détermination de la CMI, posologie élevée de l'antibiotique, administration de l'antibiotique en perfusion prolongée ou continue.

Conclusion

Le référent antibiotique a un rôle à jouer en réanimation comme d'autres intervenants (microbiologiste, pharmacien, hygiéniste) impliqués dans le programme de bon usage des antibiotiques et la lutte contre l'antibiorésistance. Même si le niveau de preuve ne semble pas si élevé, de nombreux exemples de la littérature montrent que les avis donnés participent

à une meilleure prise en charge des patients, sous réserve d'une collaboration étroite avec les réanimateurs qui est l'élément fondamental de la réussite de ces avis.

En fait, le problème principal pour le référent est de déterminer quelles sont ses priorités dans l'établissement où il exerce. Les patients de réanimation sont complexes, les avis en réanimation peuvent être consommateurs de temps, et les réanimateurs sont souvent experts en antibiothérapie. Le référent en antibiothérapie ne peut pas tout faire et être partout présent : à lui de déterminer ce qui est prioritaire et d'évaluer l'impact de son activité.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Lawrence KL, Kollef MH, (2009) Antimicrobial stewardship in the intensive care unit. *Advances and obstacles. Am J Respir Crit Care Med* 179: 434–438
- Esposito E, Leone S, (2007) Antimicrobial treatment for intensive care unit (ICU) infections including the role of the infectious disease specialist. *Intern J Antimicrobial Agents* 29: 494–500
- 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. <http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm>
- Décret n° 2013-841 du 20 septembre 2013 modifiant les dispositions relatives à la commission médicale d'établissement et aux transformations des établissements publics de santé et à la politique du médicament dans les établissements de santé. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/9/20/AFSH1318538D/jo>
- Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), (2013) Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai–juin 2012. Résultats. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, 181 p
- Montay V, Alfandari S, Senneville E, Guery B, Georges H, Leroy O, Beuscart C, Beaucaire G, (1998) Evaluation of prescription of antibiotics in an intensive care unit. *Presse Med* 18: 700–704
- Bretonnière C, Leone M, Milési C, Allaouchiche B, Armand-Lefevre L, Baldesi O, Bouadma L, Decré D, Figueiredo S, Gauzit R, Guery B, Joram N, Jung B, Lasocki S, Lepape A, Lesage F, Pajot O, Philippart F, Souweine B, Tattevin P, Timsit JF, Viale R, Zahar JR, Misset B, Bedos JP; Société de réanimation de langue française (SRLF); Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), (2015) Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric). *Intensive Care Med* 41: 1181–1196
- Kollef MT, Micek ST, (2012) Antimicrobial stewardship programs: mandatory for all ICUs. *Critical Care* 16: 179–180
- Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N, (2011) Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 66: 1223–1230
- Erbay A, Bodur H, Akinci E, A Colpan A, (2005) Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey. *J Hosp Infection* 59: 53–61
- Roger PM, Hyvernat H, Verleine-Pugliese S, Bourroul C, Giordano J, Fosse T, Mousnier A, Dellamonica P, Mattéi M, Bernardin G, (2000) Systematic infection consultation in the intensive care unit. Impact of short-term antibiotic use. *Presse Med* 14: 1640–1644
- dos Santos EF, Silva AE, Sampaio Pinhati HM, Maia Mde O, (2003) Effectiveness of the actions of antimicrobial's control in the intensive care unit. *Brazil J Infect Dis* 7: 290–296
- Elligsen M, Walker S, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, Allen V, Daneman N, (2012) Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infection Control Hosp Epidemiol* 33: 354–361
- Rimawi R, Mazer M, Siraj D, Gooch M, Cook P, (2013) Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Critical Care Med* 41: 2099–2107
- Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L, (2008) Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 36: 283–290
- Katsios CM, Burry L, Nelson S, Jivraj T, Lapinsky SE, Randy S, Wax RS, Christian M, Mehta S, Bell CM, Morris AM, (2012) An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. *Critical Care* 16: R216
- Fox BC, Imrey PB, Voights MB, Norwood S, (2001) Infectious disease consultation and microbiologic surveillance for intensive care unit trauma patients: a pilot study. *Clinical Infectious Diseases* 33: 1981–1989
- Bornard L, Dellamonica J, Hyvernat H, Girard-Pipau F, Molinari N, Sotto A, Roger PM, Bernardin G, Pulcini C, (2011) Impact of an assisted reassessment of antibiotic therapies on the quality of prescriptions in an intensive care unit. *Med Mal Inf* 41: 480–485
- Peto Z, Benko R, Matuz M, Csullog E, Molnar A, Hajdu E, (2008) Results of a local antibiotic management program on antibiotic use in a tertiary intensive care unit in Hungary. *Infection* 36: 560–564
- Diamantis S, Siaud B, Ombandza E, Bonutto C, Fejal M, Starczala E, Pateyron F, (2017) Maîtrise de la résistance aux antibiotiques : le rôle d'une équipe mobile d'antibiothérapie. *Hygiène* 25: 21–29
- Lemmen SW, Häfner H, Kotterik S, Lütticken R, Töpfer R, (2000) Influence of an infectious disease service on antibiotic prescription behavior and selection of multiresistant pathogens. *Infection* 28: 384–387
- Pavese P, Bonadona A, Vittoz JP, Labarère J, Foroni L, Barnoud D, Stahl JP, François P, (2005) Appropriate use of antibiotics in intensive care unit. Usefulness of a systematic infectious advisory consultation. *Réanimation* 14: 281–287
- Udy A, Roberts JA, Lipman J, (2013) Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med* 39: 2070–2082
- Lucet JC, Nicolas-Chanoine MH, Lefort A, Roy C, Diamantis S, Papy E, Riveros-Palacios O, Le Grand J, Rioux C, Fantin B, Ravaut P, (2011) Do case vignettes accurately reflect antibiotic prescription? *Infect Control Hosp Epidemiol* 32: 1003–1009
- Zahar JR, Rioux C, Girou E, Hulin A, Sauve C, Bernier-Combes A, Brun-Buisson C, Lesprit P, (2006) Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. *J Antimicrob Chemother* 58: 651–666
- Taggart LR, Leung E, Muller MP, Matukas LM, Daneman N, (2015) Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. *BMC Infectious Diseases* 15: 480–491

27. Pulcini C, Pradier C, Samat-Long C, Hyvernât H, Bernardin G, Ichai C, Dellamonica P, Roger PM, (2006) Factors associated with adherence to infectious diseases advice in two intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 57: 546–550
28. Cairns KA, Bortz HD, Le A, Levkovich B, McGloughlin S, Padiglione A, (2016) ICU antimicrobial stewardship (AMS) rounds: the daily activities of an AMS service. *Intern J Antimicrobial Agents* 48: 575–576
29. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH, (2004) A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 125: 1791–1799
30. Delory T, De Pontfarcy A, Emirian A, About F, Berdougou B, Brun-Buisson C, Lesprit P, (2013) Impact of a program combining pre-authorization requirement and post-prescription review of carbapenems: an interrupted time-series analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32: 1599–1604
31. Pilmis B, Jullien V, Tabah A, Zahar JR, Brun-Buisson C, (2017) Piperacillin-tazobactam as alternative to carbapenems for ICU patients. *Ann Intensive Care* 7:113–130