e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2002, 1 (4) : 32-36

L'antibiothérapie hospitalière. Organisation

G. Beaucaire

Maladies infectieuses. ULIN
Pavillon Christiaens,
Hôpital Albert Calmette

Chru de Lille 59037 LILLE Cedex - France.
Email : g-beaucaire@chru-lille.fr

Résumé

La France fait partie des pays les plus grands utilisateurs d'antibiotiques en pratique médicale. Le corollaire est une situation des plus préoccupantes quant à la résistance bactérienne aux antibiotiques, aussi bien en ville que dans les établissements de soins. La France, dans le contexte européen actuel, doit faire un effort particulièrement important dans le domaine de la maîtrise de la consommation des antibiotiques. La mise en œuvre d'une politique concrète nationale est donc urgente.

Les décisions ministérielles récentes et à venir sur le bon usage des antibiotique en ville et dans les établissements de santé (Plan National pour Préserver l'Efficacité des Antibiotiques 2001 – 2005), renforcées par les conclusions de la 14ème Conférence de Consensus organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) sur le thème « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins » devraient faire évoluer positivement la situation.

Mots clés : Politique des antibiotiques / référentiels / ordonnance / infectiologue / multidisciplinarité.

Abstract

In-hospital antibiotherapy. Organization.

France is one of the countries where the consumption of antibiotics is the highest. Consequently, the situation regarding the resistance of bacteria to antibiotics is preoccupying, in hospitals as well as in general medicine. In the actual European antibiotic policy context, France has to improve the control of the antibiotic consumption. A tangible national antibiotic policy has to be implemented urgently.

The recent ministerial decisions and those to come, concerning the rational use of antibiotics in hospitals (National program to preserve the antibiotics efficacy 2001-2005), as well as the conclusions of the 14th Consensus Conference organized by the French Society of Infectious Diseases about the question "How to improve the quality of in-hospital antibiotherapy" could change the situation positively.

Key words: Antibiotic policy / clinical guidelines / antimicrobial order form / infectious diseases physician / interdisciplinary approach.

Position du problème

Il y a une raison urgente d'agir : l'usage excessif et désordonné des antibiotiques est responsable en grande partie de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Cette résistance est une réalité présente et une menace pour l'avenir par son impact sur la morbidité et la mortalité (1-8), par les choix thérapeutiques de plus en plus difficiles et incertains, sources d'échecs thérapeutiques. La France fait partie des pays les plus grands utilisateurs d'antibiotiques en pratique médicale (9). Le corollaire est une situation des plus préoccupantes quant à la résistance bactérienne aux antibiotiques, aussi bien en ville que dans les établissements de soins (10). La France, dans le contexte européen actuel, doit faire un effort particulièrement important dans le domaine de la maîtrise de la consommation des antibiotiques. La mise en œuvre d'une politique concrète nationale est donc urgente.

Les incertitudes diagnostiques devant des situations cliniques très variées, la multiplicité des espèces bactériennes en cause, le nombre des molécules disponibles font que le choix et les conséquences des traitements antibiotiques deviennent de plus en plus complexes. Le développement des résistances bactériennes à mettre en balance avec les nouvelles attentes de qualité des soins des patients expliquent que la prescription des antibiotiques ne peut plus être considérée comme un acte de routine, totalement banalisé. Les professionnels directement concernés s'accordent à penser depuis plusieurs années qu'un programme d'optimisation de l'antibiothérapie est devenu nécessaire et urgent.

Deux objectifs doivent donc être visés : (I) l'objectif quantitatif en agissant sur les volumes prescrits et les durée des traitements afin de réduire l'excès de prescriptions d'antibiotiques ; (II) l'objectif qualitatif en agissant sur les indications, les choix, les modalités de traitement afin d'optimiser l'utilisation des antibiotiques.

Trois freins ralentissent la prise de conscience de ces problèmes et la mise en place de mesures correctives :

(I) la banalisation des antibiotiques alors qu'il s'agit de médicaments uniques à impact individuel et collectif agissant sur des cibles vivantes qui menacent leur activité dans le temps, et donc à gérer spécifiquement ; (II) la mauvaise information des prescripteurs posant la difficile question de la formation et de l'accès aux informations ; (III) une organisation insuffisante touchant à la prescription des antibiotiques, à leur dispensation, et à leur suivi.

Enfin quatre acteurs privilégiés sont facilement identifiables mais pas obligatoirement reconnus : (I) le prescripteur qui pose le diagnostic et endosse la responsabilité thérapeutique vis à vis du patient ; (II) le microbiologiste, dans son rôle de diagnostic, d'alerte et de suivi épidémiologique ; (III) le pharmacien qui analyse les prescriptions (qualité et conformité), assure la dispensation, et les évalue ; (IV) le clinicien référent en infectiologie qui conseille sur demande ou sur alerte et assure coordination, formation, et suivi.

Plusieurs actions nationales, non concertées, ont été menées ces dernières années : Recommandations pour le bon usage des antibiotiques à l'hôpital de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM, 1996) (11), 100 recommandations pour la lutte contre les infections nosocomiales du Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTIN, 1999) (12), propositions pour un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS, 1999) (13). Mais les recommandations émises ne sont que très insuffisamment appliquées, car difficiles à mettre en œuvre ou à pérenniser.

Les décisions ministérielles récentes et à venir sur le bon usage des antibiotiques en ville et dans les établissements de santé (Plan National pour Préserver l'Efficacité des Antibiotiques 2001 – 2005) (14), renforcées par les conclusions de la 14e conférence de consensus organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) sur le thème « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins » (15) devraient faire évoluer positivement la situation.

La conférence de consensus

Objectif

Dans ce contexte difficile d'engagement collectif et individuel en faveur d'une amélioration de la qualité des soins dans les établissements de santé, la 14ème conférence de consensus avait pour objectif de fournir aux professionnels impliqués des propositions d'actions à mener, concrètes et pragmatiques, hiérarchisées dans le temps et dans la faisabilité. Cette conférence a bénéficié du patronage du Ministère Délégué à la Santé, et le soutien institutionnel de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et de l'Institut de Veille Sanitaire, et s'est réalisée en partenariat avec de nombreuses sociétés savantes : Société de réanimation de Langue Française (SRLF), Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique (APNET), Collège des Enseignants de Pathologie Infectieuse et Tropicale (APPIT), Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH), Société Française de Microbiologie (SFM), Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI).

Recommandations

Elles tiennent en cinq points : (I) une structure opérationnelle en 3 niveaux ; (II) une aide à la prescription ; (III) un encadrement de la prescription ; (IV) une politique d'évaluation ; (V) une formation à tous les niveaux.

La structure opérationnelle

Les 3 niveaux sont représentés par :

La Commission des anti-infectieux dont l'existence doit être officialisée. Ses missions sont bien définies : élaborer la liste des antibiotiques disponibles, dont ceux à distribution contrôlée ; diffuser régulièrement les informations (consommations, coûts, résistances, activité médicale) ; coordonner l'élaboration des référentiels, les valider et en assurer la mise en œuvre ; coordonner la formation et l'information de l'ensemble des personnels sur l'antibiothérapie ; veiller à la qualité de l'information diffusée localement par l'industrie pharmaceutique ; décider et coordonner la politique d'évaluation des pratiques et de leur impact ; assurer le retour d'informations aux prescripteurs ; contribuer à la recherche dans le domaine des anti-infectieux.

La mise en place d'une équipe opérationnelle en infectiologie, mobile, pluridisciplinaire (clinicien référent en infectiologie, microbiologiste, et pharmacien), avec un rôle d'expertise, d'intervention sur demande ou sur alerte, de conseil, d'évaluation et de formation. Elle doit promouvoir la politique antibiotique de l'établissement. Au total, l'impact pharmacologique, clinique, écologique, et économique d'une telle mesure est prouvé et très favorable (16-30).

L'identification de correspondants en antibiothérapie dans chaque service, sur le modèle des vigilances et de l'hygiène.

L'aide à la prescription

C'est la mise à disposition des informations, en particulier épidémiologiques, et surtout l'élaboration de référentiels. Ces référentiels doivent servir de référence à la fois au clinicien prescripteur et au pharmacien dispensateur. Le bon référentiel doit être simple, pratique, pertinent par rapport aux situations cliniques rencontrées dans l'unité de soins, non exhaustif, régulièrement évalué et remis à jour, élaboré ou au moins adapté par les prescripteurs qui devront l'appliquer, en concertation avec l'équipe opérationnelle d'infectiologie. Sa distribution doit être active, dans le cadre de réunions d'échanges en très petit groupe, pour obtenir une influence significative sur les attitudes de prescriptions, sur l'état des connaissances des praticiens et l'adhésion aux propositions (31,32). Ce référentiel doit être finalement validé par la Commission des anti-infectieux pour éviter tout désaccord avec la politique antibiotique de l'établissement. Si le référentiel doit être rédigé à l'échelle d'un établissement pour les pathologies les plus communes, il doit également tenir compte

des spécificités d'activité des différentes unités. Une partie du référentiel est donc commune à l'ensemble de l'établissement, une autre partie est spécifique de chaque unité de soins. Si le référentiel est un élément important de la politique de rationalisation de la prescription des antibiotiques d'un établissement de santé, il n'est pas suffisant à lui seul pour améliorer durablement la qualité de la prescription hospitalière (33). Notamment il ne peut pas prendre en compte les situations de prescription compliquées ou délicates, qui sont du ressort de l'expert clinicien infectiologue.

L'encadrement de la prescription

Les mesures restrictives (élaboration de la liste des antibiotiques disponibles dans l'établissement ou formulaire, de la liste des antibiotiques « sous contrôle », instauration d'un système d'ordonnances spécifiques nominatives, le cas échéant limitatives, et de réévaluation des traitements à J2-3 et à J 7) ont pour objectif de limiter l'utilisation de certains antibiotiques à spectre large, de faciliter le relais par voie orale, de réduire la durée de prescription. L'existence de telles mesures d'encadrement plus ou moins ciblées de l'utilisation des antibiotiques témoigne de l'état d'avancement de la réflexion concernant la gestion des antibiotiques dans un établissement de soins (34 -41).

Seule la dispensation nominative restrictive semble efficace pour éviter la prescription d'antibiotiques à large spectre. Ces ordonnances permettent une diminution du volume de consommation des antibiotiques ciblés, une diminution des prescriptions inappropriées notamment probabilistes, une évaluation de la qualité des prescriptions, un retour d'information immédiat vers le prescripteur (42). La sécurité clinique des patients est prouvée.

Cette dispensation nominative restrictive n'a d'intérêt que s'il existe un contrôle en temps réel de l'adéquation de la prescription par rapport à un référentiel local. Plus que la prescription initiale, c'est la justification, dès la 48 - 72e heure, du traitement et de sa poursuite qui doit être contrôlée, ainsi qu'au delà du 7e jour. Le nombre des antibiotiques à dispensation contrôlée peut varier selon les hôpitaux, les moyens informatiques, les compétences humaines disponibles localement. Enfin pour les situations difficiles il faut envisager une prescription d'expert, dans le cadre de l'équipe opérationnelle d'infectiologie, correspondant au contrôle de prescription ciblé. La mise en place d'un système informatisé reliant les unités de soins, la pharmacie, et le département de microbiologie est la seule mesure pouvant permettre pour tous les patients et tous les antibiotiques l'ordonnance individuelle et la dispensation nominative réglementairement obligatoire. Ce système a fait la preuve de son efficacité et sera donc nécessaire à terme (43-45). Cependant sa mise en place ne peut être que progressive, sur plusieurs mois ou années, et peut, dans un premier temps, ne concerner que des activités fortes consommatrices d'antibiotiques, et/ou certaines pathologies, et/ou certaines molécules, et/ou certaines bactéries. Quoiqu'il en soit, l'absence d'informatisation efficace ne doit pas être un obstacle à la mise en place de premières mesures de contrôle définies par les établissements en fonction de leur historique, des compétences disponibles, de leur type d'activité, et de leur écologie.

La politique d'évaluation

Elle repose sur : (I) la réalisation d'audits cliniques internes de prescription, commandités par la Commission des anti-infectieux, réalisés par l'équipe opérationnelle d'infectiologie, orientés en fonction de la politique mise en place, très utiles, de réalisation simple à très simple, non coûteux (17, 46, 47) ; (II) la surveillance des consommations d'antibiotiques et de l'épidémiologie bactérienne et des résistances aux antibiotiques. Ces outils sont indispensables à une politique antibiotique dynamique, optimisable, pédagogique.

La formation

Elle est réalisée à tous les niveaux, par des actions spécifiques, par l'élaboration collégiale des référentiels, par les ordonnances « motivées », les conseils, les interventions, par le retour d'information des audits.

Le plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques (plan Kouchner)

Les actions à mettre en place dans les établissements de soins s'inscrivent dans une dynamique nationale dans le cadre d'un plan national d'action, sous le regard d'une Commission de coordination et de suivi national.

Pour les établissements de soins, le plan national d'action reprend de façon un peu différente la plupart des recommandations de la conférence de consensus, concrétisées par des textes réglementaires : (I) arrêté du 29 mars 2002 créant le Comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques ; (II) circulaire DHOS/E2 – DGS/SD5A – N° 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, concernant la mise en place d'une Commission des antibiotiques, émanation de la COMEDIMS et du CLIN dans chaque établissement, d'un clinicien référent en antibiothérapie et non d'une réelle équipe opérationnelle d'infectiologie, de recommandations locales et consensuelles pour l'antibiothérapie, de la liste des antibiotiques disponibles, de la mise en place d'un système de dispensation contrôlée, de la surveillance et de l'évaluation

Conclusion

La consommation des antibiotiques est en France l'une des plus élevées au monde, aussi bien à l'hôpital qu'à la ville. Par ses excès, elle contribue sans nul doute à l'accroissement des résistances bactériennes aux antibiotiques. Préserver l'activité des antibiotiques pour l'avenir, gérer au mieux ce capital de médicaments irremplaçables est un devoir pour tous. Améliorer la qualité de l'antibiothérapie est un impératif. Il passe par une réduction des volumes de prescriptions et par l'optimisation des traitements, afin de garantir à chaque patient le traitement qui lui est nécessaire dans les meilleures conditions possibles, pour le meilleur résultat, au moindre risque.

Références

1. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, Celis R, Rodriguez-Roisin R. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990 ; 142 : 523-8.
2. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med 1996 ; 22 : 387-94.
3. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 1996 ; 23 : 486-94.
4. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997 ; 111 : 676-85.
5. 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.
6. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis 1997 ; 24 : 584-602.
7. 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 : 412-20.
8. 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 : 462-74.
9. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet 2001 ; 357 : 1851-3.
10. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. JAMA 1999 ; 281 : 67-71.
11. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Recommandations pour le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. 1996.
12. Comité Technique National des Infections Nosocomiales. 100 recommandations pour la lutte contre les infections nosocomiales. 1999.
13. Institut de Veille Sanitaire. Propositions pour un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques. 1999.
14. http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/index.htm. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques
15. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). 14ème Conférence de Consensus « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ». Med Mal Inf 2002 ; 32 : 320-8.
16. Briceland L, Nightingale C, Quintiliani R, Cooper B, Smith K. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. Arch Intern Med 1988 ; 148 : 2019-22.
17. Causse R, Chouaid C, Callaert C, Le Paih MF, Cohen R, Thebault A. Impact d'une approche multidisciplinaire pour la maîtrise de la prescription des antibiotiques dans un établissement hospitalier. Presse Med 1998 ; 27: 1371-5.
18. Dukes Hamilton C, Drew R, Janning S, Latour J, Hayward S. Excessive use of vancomycin : a successful intervention strategy at an academic medical center. Infect Control Hosp Epidemiol 2000 ; 21 : 42-5.
19. Fraser G, Stogsdill P, Dickens J, Wennberg D, Smith R, Prato S. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. Arch Intern Med 1997 ; 157 : 1689-94.
20. Gums J, Yancey R, Hamilton C, Kubilis P. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. Pharmacotherapy 1999 ; 19 : 1369-77.
21. Hayman J, Crane V. Multidisciplinary task force for controlling drug expenses. Am J Hosp Pharm 1993 ; 50 : 2343-7.
22. Landman D, Chokalingam M, Quale J. 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 : 1062-6.
23. Patterson J, Hardin T, Kelly C, Garcia R, Jorgensen J. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. Infect Control Hosp Epidemiol 2000 ; 21 : 455-8.
24. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, Di Tore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin resistant *Enterococci*. Clin Infect Dis 1996 ; 23 : 1020-5.
25. Rahal J, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Mariano M, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998 ; 280 : 1233-7.
26. Rice L, Eckstein E, DeVente J, Shlaes D. Ceftazidime resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at Cleveland department of veterans affairs medical center. Clin Infect Dis 1996 ; 23 : 118-24.
27. Saez-Lorens X, Castrejon De Wong M, Castano E, De Suman O, De Morös D, De Atencio I. Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expendirures and bacterial susceptibilities : a lesson from a pediatric institution in a developing country. Pediatr Infect Dis 2000 ; 19 : 200-6.
28. Schentag J, Ballow C, Fritz A, Paladino J, Williams J, Cumbo T, et al. Changes in antimicrobial agent usage resulting from interactions among clinical pharmacy, the infection disease division, and the microbiology laboratory. Diagn Microbiol Infect Dis 1993 ; 16 : 255-64.
29. Solomon D, Van Houten L, Glynn R, Baden L, Curtis K, Schrager H, et al. Academic detailing to improve use of broad spectrum antibiotics at an academic medical center. Arch Intern Med 2001 ; 161 : 1897-1902.
30. Woodward R, Medoff G, Smith M, Gray J. Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital. Am J Med 1987 ; 83 : 817-23.
31. Onion C, Bartzokas C. Changing attitudes to infection management in primary care : a controlled trial of active versus passive guidelines implementation strategies. Fam Pract 1998 ; 15 : 99-104.
32. Braybrook S, Walker R. Influencing prescribing in primary care : a comparison of two different prescribing feedback methods. J Clin Pharm Therap 1996 ; 21 : 247-54.
33. Bamberger D, Dahl S. Impact of volontary versus enforced compliance of third generation cephalosporin use in a teaching hospital. Arch Intern Med 1992 ; 152 : 554-7.
34. De Vito J, John J. Effect of formulary restriction of cefotaxime usage. Arch Intern Med 1985 ; 145 : 1053-6.
35. Evans M, Millheim E, Rapp R. Vancomycin use in a university medical center : effect of a vancomycin continuation form. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999 ; 20 : 417-20.
36. Lipsy R, Smith G, Maloney M. Design, implementation, and use of a new antimicrobial order form : a descriptive report. Ann Pharmacother 1993 ; 27 : 856-61.
37. 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 : 636-42.
38. Soumerai S, Avorn J, Taylor W, Wessel M, Maher D, Hawley S. Improving choice of prescribed antibiotics through concurrent reminders in an educational order form. Medical Care 1993 ; 6 : 552-8.
39. Volger B, Ross M, Brunetti H, Baumgartner D, Therasse D. Compliance with a restricted antimicrobial agent policy in a university

hospital. Am J Hosp Pharm 1988 ; 45 : 1540-4.

40. Bassetti M, Di Bagio A, Rebesco B, Cenderello G, Amalfitano M, Bassetti D. Impact of an antimicrobial formulary and restriction policy in the largest hospital in Italy. International journal of antimicrobial agents 2000 ; 16 : 295-9.
41. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. Eur J Clin Pharmacol 2000 ; 56 : 97-101.
42. Blok W, Gyssens I, Hekster Y, Koopmans P, van der Meer J. Feasibility of an antibiotic order form. First experience in the department of internal medicine of a university hospital. Pharm World Sci 1996 ; 18 : 137-41.
43. Evans S, Pestotnik S, Classen D, Clemmer T, Weaver L, Orme J, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. N Engl J Med 1998 ; 338 : 232-8.
44. Evans S, Pestotnik S, Classen D, Burke J. Evaluation of a computer-assisted antibiotic-dose monitor. Ann Pharmacother 1999 ; 33 : 1026-31.
45. Pestotnik S, Classen D, Evans S, Burke J. Implementing antibiotic practice guidelines through computer assisted decision support : clinical and financial outcomes. Ann Intern Med 1996 ; 124 : 884-90.
46. Rapin M, Campos H. Audit sur l'antibiothérapie : une expérience en milieu hospitalier. Méd Mal Infect 1982 ; 12: 134-40.
47. 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 : 501-8