



HAL
open science

Bon usage des antibiotiques : résultats d'actions dans différents types d'établissements de santé

Allison Muller

► **To cite this version:**

Allison Muller. Bon usage des antibiotiques : résultats d'actions dans différents types d'établissements de santé. Médicaments. Université Bourgogne Franche-Comté, 2017. Français. NNT : 2017UBFCE021 . tel-01842246

HAL Id: tel-01842246

<https://theses.hal.science/tel-01842246v1>

Submitted on 18 Jul 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE
ECOLE DOCTORALE ENVIRONNEMENT – SANTE

THESE

En vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE

Discipline : Sciences de la vie et de la santé

Présentée et soutenue publiquement

Le 8 décembre 2017

Par

Allison MULLER

Née le 22 novembre 1989 à Chalon sur Saône (71)

**BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES : RESULTATS D'ACTIONS
DANS DIFFERENTS TYPES D'ETABLISSEMENTS DE SANTE**

Directeur de thèse : Pr Xavier BERTRAND

Jury

Pr Céline PULCINI, Université de Lorraine

Dr Catherine DUMARTIN, Université de Bordeaux

Pr Catherine CHIROUZE, Université de Bourgogne Franche-Comté

Pr Philippe VANHEMS, Université Claude Bernard, Lyon

Dr Houssein GBAGUIDI-HAORE, Université de Bourgogne Franche-Comté

Pr Xavier BERTRAND, Université de Bourgogne Franche-Comté

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur

Directeur de Thèse

LISTE DES ABREVIATIONS

BMR	Bactérie Multi-Résistante
ADN	Acide Désoxyribonucléique
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
PLP	Protéine Liant les Pénicillines
BLSE	Bêta-Lactamase à Spectre Etendu
EBLSE	Entérobactérie productrice de Bêta-Lactamase à Spectre Etendu
BHRE	Bactérie Hautement Résistante émergente
EPC	Entérobactérie Productrice de Carbapénèmase
ERG	Entérocoque Résistant aux Glycopeptides
ERV	Entérocoques Résistant à la Vancomycine
C3G	Céphalosporine de 3 ^{ème} Génération
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
ABRI	<i>Acinetobacter baumannii</i> Résistant à l'Imipénème
FQ	Fluoroquinolones
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
OR	Odds Ratio
DDJ	Dose Définie Journalière
Kg	Kilogramme
JH	Journées d'Hospitalisation
C4G	Céphalosporine de 4 ^{ème} Génération
ESAC-Net	European Surveillance of Antimicrobial Consumption network
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance network
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

RAISIN	Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
ATB-RAISIN	Surveillance des consommations Antibiotiques du Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
BMR-RAISIN	Surveillance des Bactéries Multi-Résistantes du Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
CClin	Centre de Coordination de lutte contre les infections nosocomiales
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ONERBA	Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
OSCAR	ObServatoire de la Consommation Antibiotique et de la Résistance bactérienne
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
TAFTAR	Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
DGS	Direction Générale de la Santé
ARS	Agence Régionale de Santé
PROPIAS	Programme national d'actions de prévention des Infections Associées aux Soins
ICATB2	Indicateur Composite de Bon Usage Antibiotique version 2
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
TDR	Test de Diagnostic Rapide
DESC	Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires
COMEDIMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CAI	Commission des Anti-Infectieux
IV	Intraveineux
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium Difficile</i>
BGN	Bacille à Gram Négatif
RR	Risk Ratio
PCT	Procalcitonine

PAVM	Pneumonie Acquis sous Ventilation Mécanique
IC	Intervalle de Confiance
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CPIAS	Centre d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins
ST	Sequence Type
DES	Diplôme d'Etudes Spécialisées
RICAI	Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
mL	Millilitre
min	Minute
ATBP	Antibioprophylaxie
ISO	Infection du Site Opératoire
SFAR	Société Française d'Anesthésie-Réanimation
ISO-RAISIN	Surveillance des Infections du Site Opératoire du Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
CTCV	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
ATB	Antibiotique
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation
SLD	Soins de Longue Durée
ARLIN	Antenne Régionale de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CME	Commission Médicale d'Etablissement
ES	Etablissement de Santé
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
IDE	Infirmier Diplômé d'Etat
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Chronologie de la découverte des principales classes d'antibiotiques	20
Figure 2 : Les différents mécanismes d'acquisition de résistance chez les bactéries (d'après C. Bouvier-Slekovec)	22
Figure 3 : Pression de sélection des antibiotiques (3).....	23
Figure 4 : Relation entre la consommation de pénicillines et le taux de pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines dans différents pays européens (4)	26
Figure 5 : Relation entre consommation antibiotique et niveau de résistance bactérienne et aide à l'interprétation des données (12)	27
Figure 6 : Evolution de la consommation antibiotique globale en France entre 2000 et 2015 (2).....	29
Figure 7 : Evolution de la consommation antibiotique dans le secteur hospitalier entre 2000 et 2015 (2).....	30
Figure 8 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique (ATC J01) dans le secteur communautaire, 2012 (13)	31
Figure 9 : Consommations d'antibiotiques à usage systémique (J01) dans le secteur hospitalier en Europe, 2015 (données ESAC-NET) (14)	32
Figure 10 : Consommation d'antibiotiques par départements en Franche-comté en 2013 (données OSCAR)....	34
Figure 11 : Axes stratégiques et mesures du plan national antibiotiques 2011-2016 (20).....	37
Figure 12 : Liste des antibiotiques considérés comme « critiques » par l'ANSM, actualisation 2015 (29).....	40

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Exemples de recommandations nationales émises par les différentes sociétés savantes et utilisées pour les travaux présentés dans le chapitre 3	43
Tableau 2 : Principales Conclusions des revues étudiées	72

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX.....	9
TABLE DES MATIERES.....	11
INTRODUCTION.....	13
CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES ET PROBLEMATIQUE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE	17
1. HISTOIRE DES ANTIBIOTIQUES.....	19
2. LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES	20
2.1. RESISTANCE ACQUISE ET RESISTANCE NATURELLE	21
2.2. ORIGINE DE L'EMERGENCE DES RESISTANCES ACQUISES.....	21
2.3. MULTI-RESISTANCE	23
3. CORRELATION ENTRE CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET RESISTANCE BACTERIENNE	25
4. SUIVI DES CONSOMMATIONS ANTIBIOTIQUES	28
4.1. CONSOMMATIONS ANTIBIOTIQUES EN FRANCE	28
4.2. CONSOMMATIONS ANTIBIOTIQUES EN EUROPE.....	30
4.3. RESEAUX DE SURVEILLANCE	32
4.3.1. AU NIVEAU INTERNATIONAL	32
4.3.2. AU NIVEAU NATIONAL	33
4.3.3. AU NIVEAU REGIONAL	33
5. POLITIQUES DE LUTTE CONTRE LA RESISTANCE BACTERIENNE	35
5.1. AU NIVEAU INTERNATIONAL	35
5.2. AU NIVEAU NATIONAL	36
CHAPITRE 2 : STRATEGIES DE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES ET REVUE DE LA LITTERATURE.....	41
1. STRATEGIES DE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES	44
2. LE ROLE DES DIFFERENTS PROFESSIONNELS DE SANTE	45
2.1. INFECTIOLOGUE	45
2.2. PHARMACIEN CLINIQUE.....	46

2.3.	MICROBIOLOGISTE	47
2.4.	PRATICIEN HYGIENISTE	47
2.5.	EQUIPE MULTIDISCIPLINAIRE OPERATIONNELLE EN ANTIBIOTHERAPIE	48
2.6.	ACTEURS INSTITUTIONNELS.....	48
3.	REVUE DE LA LITTERATURE	49
CHAPITRE 3 : PRESENTATION DES TRAVAUX PERSONNELS.....		75
INTRODUCTION		77
1.	AXE DE RECHERCHE	77
2.	SUJET PRINCIPAL.....	77
3.	TRAVAUX ANNEXES	79
ETUDE 1 : CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS D'AMINOSIDES DANS UN CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE FRANÇAIS.....		81
1.	RESULTATS DE L'ETUDE.....	81
2.	DISCUSSION	82
ETUDE 2 : CONFORMITE DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE CHIRURGICALE DANS UN CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE		85
1.	RESULTATS DE L'ETUDE.....	91
2.	DISCUSSION	92
ETUDE 3 : IMPACT A LONG TERME D'UNE POLITIQUE D'EPARGNE DES FLUOROQUINOLONES DANS UN HOPITAL LOCAL FRANÇAIS		101
1.	RESULTATS.....	102
2.	DISCUSSION	102
ETUDE 4 : CONSOMMATIONS DE CARBAPENEMES DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE FRANÇAIS : EVOLUTION 2009-2013		110
1.	RESULTATS.....	126
2.	DISCUSSION	127
AUTRE TRAVAIL PERSONNEL : LE BULLETIN D'OSCAR (MAI 2016).....		139
DISCUSSION GENERALE		151
CONCLUSION GENERALE		163
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		167
ANNEXES		177

INTRODUCTION

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème apparu dès le début de la commercialisation des antibiotiques. En effet, les bactéries possèdent une capacité à acquérir des mécanismes de résistance sous l'influence de la pression de sélection des antibiotiques.

Pour faire face à l'apparition de ces résistances, l'industrie pharmaceutique a développé des nouvelles molécules et de nouvelles classes antibiotiques, dont certaines ayant un spectre d'activité antimicrobienne très large.

Cependant, cette innovation pharmaceutique a fortement ralenti depuis une trentaine d'années, avec de moins en moins de nouvelles molécules commercialisées et pas de nouvelle classe d'intérêt majeur depuis les carbapénèmes.

La résistance bactérienne étant un phénomène mondial et croissant, avec des bactéries de plus en plus résistantes, voire résistantes à tous les antibiotiques, associée à l'amenuisement de l'arsenal thérapeutique, font de cette problématique une véritable menace de santé publique.

Ainsi, une étude réalisée par Santé Publique France a révélé que, pour l'année 2012 en France, 12 500 décès étaient imputables aux bactéries multi-résistantes (BMR), et que le nombre d'infections à BMR s'élevait à 158 000 (1).

Pour lutter contre ce fléau, des plans d'action sont mis en place au niveau national et international (plan national d'alerte sur les antibiotiques, plan d'action de lutte contre la résistance aux antimicrobiens présenté par la Commission Européenne, Groupe de travail transatlantique sur la résistance antimicrobienne réunissant l'Union Européenne et les Etats-Unis...).

Ces plans d'action ont pour objectif de réduire la prescription excessive d'antibiotiques et de limiter leur mésusage, qui sont les principales causes de la résistance bactérienne.

A cela s'ajoute la diffusion de recommandations élaborées par des sociétés savantes visant à améliorer la prescription antibiotique, souvent non optimale.

Ces actions ne sont généralement pas suffisantes pour maîtriser les consommations d'antibiotiques et pour améliorer leur prescription au sein des établissements de santé. Des mesures doivent en effet être prises au niveau local, au sein de chaque

établissement. Ces mesures visant à améliorer l'usage des antibiotiques sont variées et sont élaborées dans le cadre d'un programme de bon usage des antibiotiques.

L'objectif de cette thèse était de documenter l'intérêt de la mise en place de politiques de bon usage des antibiotiques au sein des établissements de santé et d'identifier des mesures efficaces pour améliorer l'utilisation des antibiotiques.

Pour cela, nous avons tout d'abord cherché à évaluer l'efficacité des différentes stratégies de bon usage des antibiotiques mises en place en milieu hospitalier par le biais d'une analyse de la littérature. En effet, de nombreuses études sur cette thématique ont été publiées.

Nous avons également cherché, par le biais de nos propres travaux, à évaluer l'impact de recommandations nationales et de programmes locaux sur le bon usage des antibiotiques, à différentes échelles d'établissements de santé (hôpital local, centre hospitalier universitaire, cohorte de 259 établissements de santé français), et en ciblant différentes classes antibiotiques (aminosides, fluoroquinolones, carbapénèmes) ou indications particulières (antibioprophylaxie chirurgicale).

En parallèle, d'autres travaux ont été réalisés, ne portant pas directement sur le bon usage des antibiotiques, mais sur les BMR et sur les mesures d'hygiène, qui sont des actions complémentaires au bon usage des antibiotiques et essentielles pour lutter contre la résistance bactérienne : une revue de la littérature sur les entérobactéries productrices de BLSE présentes dans les eaux usées hospitalières ainsi qu'une étude sur une épidémie de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline en néonatalogie au CHRU de Besançon.

CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES ET PROBLEMATIQUE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE

1. HISTOIRE DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques constituent une des plus importantes classes thérapeutiques et ont révolutionné la médecine humaine. Première cause de mortalité en 1940, les maladies infectieuses sont aujourd'hui responsables de 2% des décès en France, ce recul étant essentiellement dû à la découverte des antibiotiques qui figure comme la plus grosse avancée thérapeutique de la seconde moitié du XXème siècle.

En 1887, le Français Ernest Duchesne fut le premier à remarquer le pouvoir antibactérien des moisissures mais sa découverte n'eut pas de suite. La découverte « officielle » de la pénicilline tient du hasard ; en effet, en 1928, Sir Alexander Fleming, qui cultivait des staphylocoques sur des boîtes de Pétri, observe une inhibition de la croissance de ces bactéries sur des boîtes contaminées par un champignon, le *Penicillium*. Il émet alors l'hypothèse que ce champignon est capable de synthétiser une substance aux propriétés antibactériennes, qu'il nomme « pénicilline ». Fleming publie sa découverte en 1929, mais ce n'est qu'à partir de la seconde guerre mondiale que son utilisation thérapeutique débute, suite à l'isolement et la purification de la molécule par les chimistes Chain et Florey, ce qui permet son usage clinique.

Dès lors, la pénicilline a été massivement utilisée, et a permis de sauver des millions de vie.

Par la suite, de nombreuses autres molécules antibiotiques ont été découvertes (figure 1), conduisant à l'essor de cette classe thérapeutique, permettant de traiter nombre d'infections jusqu'à lors considérées comme mortelles.

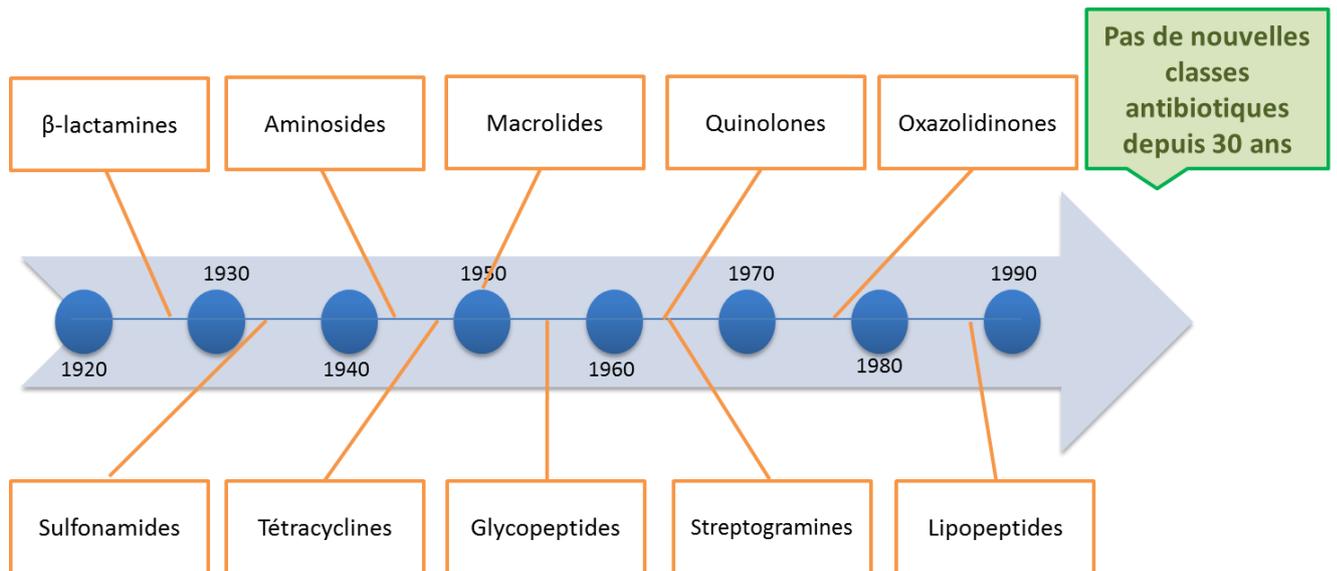


FIGURE 1 : CHRONOLOGIE DE LA DECOUVERTE DES PRINCIPALES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES

La recherche de nouvelles classes antibiotiques par l'industrie pharmaceutique s'est cependant essouffée depuis plusieurs années. En effet, les laboratoires pharmaceutiques investissent principalement dans la recherche et le développement de molécules destinées à des pathologies chroniques concernant un nombre très important de patients, telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète ou encore le cancer, et ceci pour des raisons économiques. On constate également une diminution du nombre d'antibiotiques disponibles sur le marché, avec un arrêt de commercialisation de 34 molécules entre 2000 et 2015 en France (2), alors que seuls 12 nouveaux antibiotiques (ou associations d'antibiotiques) ont été commercialisés durant la même période. Ce problème est mondial ; aux Etats-Unis, 34 antibiotiques ont été retirés de la commercialisation entre 1999 et 2008, pour seulement 17 nouveaux antibiotiques autorisés à être mis sur le marché (2).

2. LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

Dès le début de l'utilisation clinique des antibiotiques, des souches bactériennes résistantes à ces molécules sont apparues. En effet, Fleming lançait déjà un

avertissement face à une utilisation excessive de la pénicilline dès 1945 lors de son discours d'acceptation du prix Nobel.

Pour chaque nouvelle classe d'antibiotiques développée et commercialisée, des souches bactériennes résistantes ont émergé. Ce phénomène a été amplifié par l'utilisation abusive des antibiotiques depuis un demi-siècle. En effet, des consommations élevées et un mésusage de ces molécules sont à l'origine de l'émergence et de la diffusion de résistances.

2.1. RESISTANCE ACQUISE ET RESISTANCE NATURELLE

La problématique de la résistance bactérienne liée au mésusage des antibiotiques concerne le phénomène de résistance acquise, qui est à différencier de la résistance naturelle.

Toute espèce bactérienne peut en effet être naturellement résistante à une ou plusieurs classes d'antibiotiques, cette résistance concernant toutes les souches au sein de l'espèce ; ces résistances naturelles permettent de définir le spectre d'activité d'un antibiotique.

La résistance acquise, quant à elle, ne concerne que certaines souches au sein d'une espèce normalement sensible à l'antibiotique en question (souche sauvage).

2.2. ORIGINE DE L'ÉMERGENCE DES RESISTANCES ACQUISES

L'apparition d'un gène de résistance chez une bactérie peut résulter de plusieurs mécanismes (Figure 2) :

- Mutations sur des gènes chromosomiques, spontanées ou induites :
 - Mutations spontanées : c'est un changement spontané, rare et héréditaire, qui va affecter la séquence nucléotidique du génome bactérien ;

- Mutations induites : adaptation d'une bactérie à des conditions défavorables à sa croissance (notamment présence d'antibiotiques) ;
- Acquisition de gènes de résistance provenant d'autres souches :
 - Par conjugaison : un gène est transféré d'une bactérie à une autre via des plasmides ou des transposons (transfert inter-espèce, souvent à partir de bactéries non pathogènes de l'environnement) ;
 - Par transduction : un gène est transféré d'une bactérie à une autre via un bactériophage (transfert intra-espèce) ;
 - Par transformation : transfert d'ADN nu entre deux bactéries (transfert intra- ou inter-espèce).

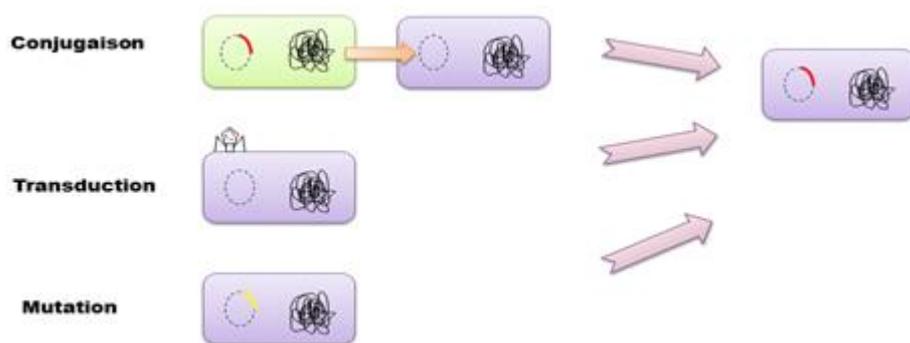


FIGURE 2 : LES DIFFERENTS MECANISMES D'ACQUISITION DE RESISTANCE CHEZ LES BACTERIES (D'APRES C. BOUVIER-SLEKOVEC)

La pression de sélection antibiotique va ensuite jouer un rôle essentiel puisqu'elle va permettre la sélection des souches résistantes. En effet, au sein d'une flore bactérienne essentiellement sensible à un antibiotique administré (flore intestinale notamment), cet antibiotique va avoir une action inhibitrice sur les bactéries sensibles de la flore commensale, entraînant leur disparition transitoire, et laissant alors de la place aux souches ayant acquis le gène de résistance, permettant ainsi leur croissance (Figure 3).

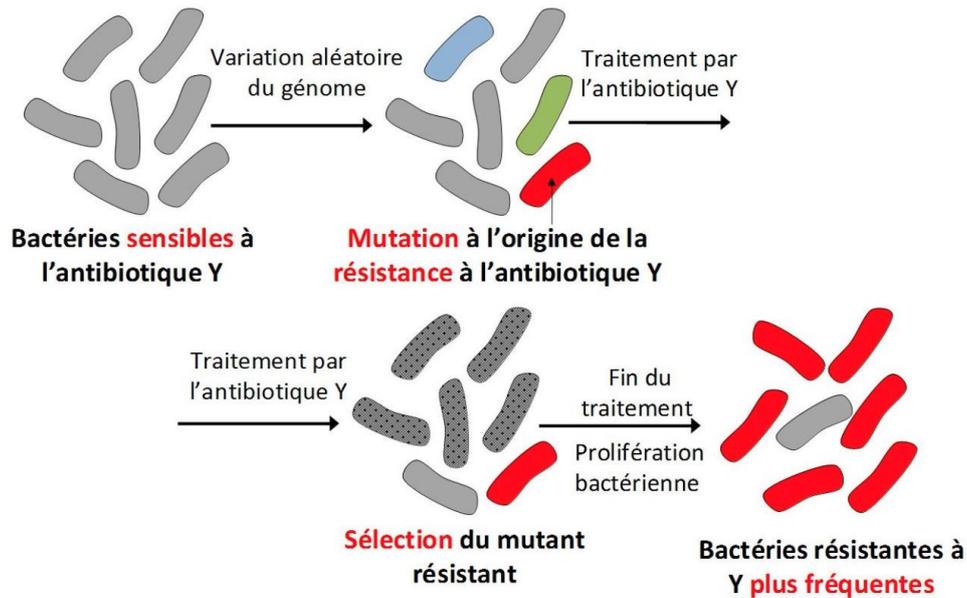


FIGURE 3 : PRESSION DE SELECTION DES ANTIBIOTIQUES (3)

2.3. MULTI-RESISTANCE

Les bactéries peuvent ainsi devenir résistantes à un ou à plusieurs antibiotiques.

Le problème majeur de la résistance aux antibiotiques est lié aux BMR, définies comme des bactéries ayant acquis une résistance à aux moins trois familles majeures d'antibiotiques.

Il apparaît que donner une définition précise de la multi-résistance est une tâche ardue. Comme souvent, des mots largement usités recouvrent des concepts qui varient en fonction des utilisateurs. Les BMR peuvent être définies, de façon simple, comme "des bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques", ou plus complexe, comme "des bactéries résistantes à beaucoup plus d'antibiotiques que la connaissance du phénotype sauvage ne le laissait prévoir" ou plus scientifique, comme "des bactéries résistantes à au moins trois classes majeures d'antibiotiques". Ces concepts ont été encore compliqués par l'apparition de nouveaux termes comme les bactéries pan ou toto-résistantes (bactéries résistantes à l'ensemble des antibiotiques commercialisés) ou bactéries à résistance très large (extensive-drug-resistance des Anglo-Saxons). Finalement, ces définitions ne sont pas très explicites

et il est difficile de donner une définition univoque de la multi-résistance bactérienne. Pour des raisons pratiques, il est important de retenir une liste de BMR "labellisées" dont les mécanismes de résistance sont acquis (et non naturels) et qui posent ou sont susceptibles de poser des problèmes pour le contrôle de leur diffusion. Les deux BMR principales au niveau français sont :

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, ou SARM : acquisition du gène *mecA*, entraînant la production d'une PLP2a, et donc modification de la cible de l'antibiotique qui est une protéine de la paroi bactérienne, la PLP (protéine liant la pénicilline) ;
- Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu, ou EBLSE : acquisition d'un gène codant pour la synthèse d'une enzyme inhibant les β -lactamines.

De nouvelles BMR ont émergé et diffusé depuis plusieurs années, mais à la différence des BMR « classiques », celles-ci ont acquis un niveau de résistance plus élevé : elles sont identifiées comme bactéries hautement résistantes émergentes, ou BHRe.

Deux types de bactéries sont identifiés comme BHRe :

- Les entérobactéries productrices de carbapénèmases, ou EPC : elles vont être capables de synthétiser une enzyme inhibant les carbapénèmes, classe d'antibiotiques à très large spectre considérée comme de dernière ligne thérapeutique ;
- Les entérocoques résistants aux glycopeptides, ou ERG (aussi appelés entérocoques résistants à la vancomycine ou ERV) : acquisition du gène *van* qui va entraîner une modification de la cible de l'antibiotique, en modifiant un acide aminé sur le dipeptide terminal ciblé, passant de D-alanyl-D-alanyl à D-alanyl-D-lactate.

D'autres bactéries peuvent acquérir de hauts niveaux de résistance : il s'agit notamment de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii*, dont la

multirésistance, voire la totorésistance (résistance à tous les antibiotiques testés) est de plus en plus fréquente.

Le principal risque lié à ces bactéries est d'aboutir à des situations d'impasses thérapeutiques, devant des bactéries devenues résistantes à quasiment tous les antibiotiques disponibles et pouvant infecter des patients ; ces situations ne sont désormais plus anecdotiques en milieu hospitalier.

La lutte contre ces BMR ou ces BHRé consiste en deux grandes stratégies :

- Prévenir leur diffusion : en milieu hospitalier, il s'agit essentiellement d'empêcher la transmission croisée de patient à patient, par le biais du personnel ou de l'environnement. Pour cela, des mesures d'hygiène doivent être appliquées : respect des opportunités et de la technique d'hygiène des mains, gestion des excréta, et respect des précautions standard et mise en place de précautions complémentaires lorsqu'un patient est identifié comme colonisé ou infecté par une de ces bactéries ;
- Prévenir l'émergence et la sélection de souches résistantes, la cause principale étant l'usage excessif et inapproprié des antibiotiques.

3. CORRELATION ENTRE CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET RESISTANCE BACTERIENNE

La résistance bactérienne aux antibiotiques est le fruit de multiples facteurs, dont la consommation d'antibiotiques humaine qui est certainement le déterminant majeur.

De nombreuses études ont montré le lien entre une consommation antibiotique importante et un niveau de résistance bactérienne plus élevé : Goossens *et al* (4) ont montré la corrélation entre niveau de résistance et consommation antibiotique, la résistance bactérienne à un antibiotique augmentant avec la consommation de celui-ci (figure 4).

L'étude de Chaouch *et al* (5) a montré une association statistiquement significative entre la consommation annuelle de céphalosporines de troisième génération (C3G) et d'imipénème et les taux d'entérobactéries résistantes aux C3G, notamment EBLSE. Le taux d'*A. baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI) a également augmenté significativement avec la hausse de la consommation d'imipénème.

Une autre étude a montré l'association entre la résistance aux fluoroquinolones (FQ) chez des souches d'*Escherichia coli* isolées de patients ayant une infection urinaire communautaire et la consommation ambulatoire de FQ, mais également avec la consommation antibiotique globale (6).

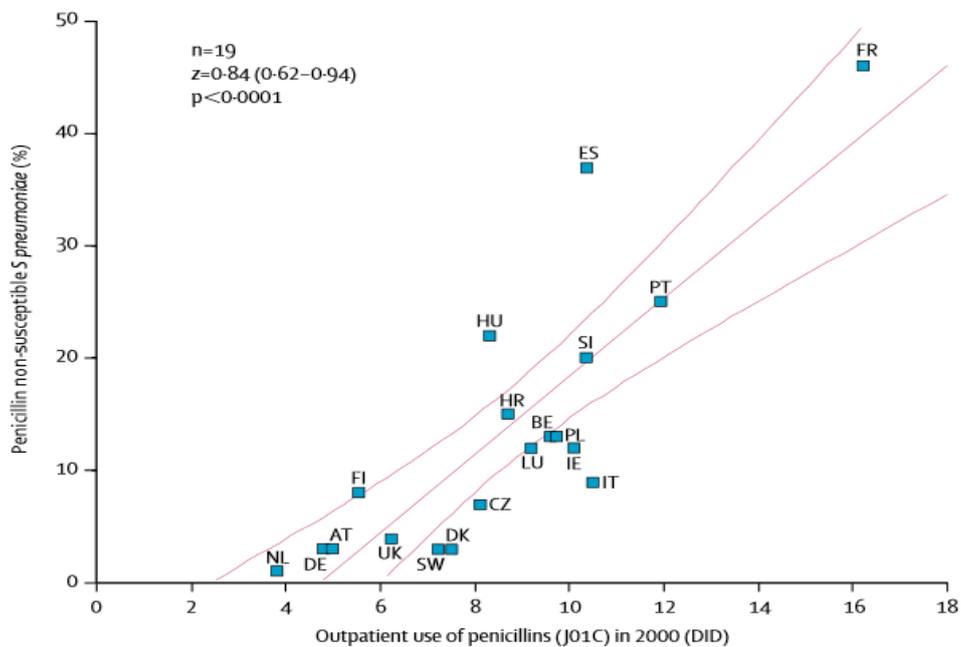


FIGURE 4 : RELATION ENTRE LA CONSOMMATION DE PENICILLINES ET LE TAUX DE PNEUMOCOQUES DE SENSIBILITE DIMINUEE AUX PENICILLINES DANS DIFFERENTS PAYS EUROPEENS (4)

Le lien entre SARM et la consommation de différents antibiotiques a également été identifié : pénicillines et FQ (7) ; macrolides, FQ, pénicillines + inhibiteur de β -lactamase (8) ; services d'hospitalisation très consommateurs d'aminosides, β -lactamines, FQ, macrolides (9).

La relation entre l'utilisation de ceftriaxone et la résistance aux C3G chez *Enterobacter cloacae* a également été montrée (10).

La résistance bactérienne est également liée à un mésusage des antibiotiques : Guillemot *et al* (11) ont montré qu'un traitement par β -lactamines sous-dosé ou d'une durée supérieure à 5 jours chez l'enfant étaient des facteurs de risque de pneumocoque résistant à la pénicilline (OR de 5,9 et 3,5 respectivement).

Ainsi, l'analyse des niveaux de consommation antibiotique et de résistance peut permettre d'identifier la problématique liée à la résistance au niveau local, et de proposer des actions d'amélioration (figure 5). En effet, si le niveau de résistance est élevé mais que la consommation antibiotique est moyenne, cela laisse supposer qu'il s'agit surtout de résistance importée, et qu'il faut cibler la transmission croisée. En revanche, si la résistance est élevée et que le niveau de consommation antibiotique l'est aussi, il faut plutôt axer sur des mesures de bon usage des antibiotiques.

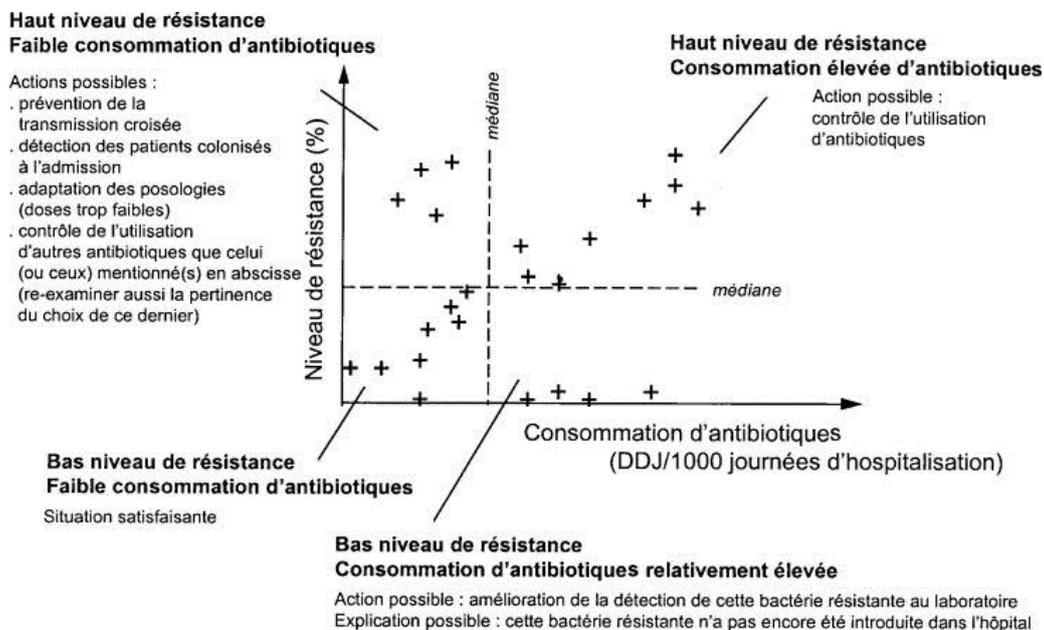


FIGURE 5 : RELATION ENTRE CONSOMMATION ANTIBIOTIQUE ET NIVEAU DE RESISTANCE BACTERIENNE ET AIDE A L'INTERPRETATION DES DONNEES (12)

4. SUIVI DES CONSOMMATIONS ANTIBIOTIQUES

La résistance bactérienne étant principalement liée aux niveaux de consommation antibiotique, quelle que soit l'échelle (service d'hospitalisation, établissement de santé, pays), il convient de surveiller cette consommation et de lutter contre un usage excessif, c'est-à-dire réduire les prescriptions inutiles ainsi que les durées de traitement parfois trop longues.

La consommation antibiotique est suivie à l'aide d'une unité de mesure particulière, la dose définie journalière ou DDJ. Elle correspond à la posologie quotidienne de référence d'une molécule définie par des experts internationaux (posologie de référence pour un patient adulte de 70kg dans son indication principale). Elle est exprimée en DDJ pour 1000 habitants par jour (DDJ/1000h/j) pour les secteurs communautaires ou hospitaliers, ou en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation (DDJ/1000JH) pour le secteur hospitalier. Elle permet la comparaison des données de consommation à différentes échelles (comparaison entre plusieurs établissements, entre régions ou entre pays, ou d'années en années...). En revanche, elle est peu adaptée aux données de consommation pédiatrique.

4.1. CONSOMMATIONS ANTIBIOTIQUES EN FRANCE

La France est un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe : en 2015, sa consommation globale s'élevait à 32,1 DDJ/1000 habitants/jour (figure 6).

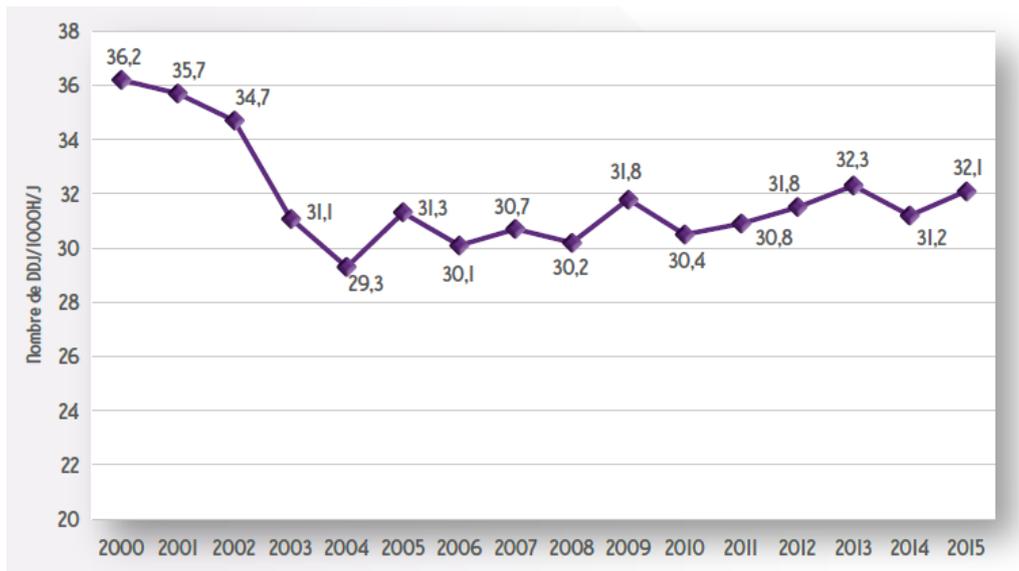


FIGURE 6 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION ANTIBIOTIQUE GLOBALE EN FRANCE ENTRE 2000 ET 2015 (2)

La consommation dans le secteur de ville était de 29,9 DDJ/1000h/j, la plaçant au 4^{ème} rang des pays européens les plus consommateurs, derrière la Grèce, la Roumanie et Chypre, la moyenne européenne étant de 22,4 DDJ/1000h/j. La consommation dans le secteur hospitalier était de 2,2 DDJ/1000h/j, pour une moyenne européenne de 2 DDJ/1000h/j (2).

La consommation antibiotique est donc fortement liée au secteur ambulatoire, puisque 93% du volume de cette consommation provient de ce secteur (2).

Le suivi de la consommation nationale entre les années 2000 et 2015 est marqué par trois périodes (figure 6) (2):

- Une forte baisse entre 2000 et 2004 (-18,9%), marquant l'impact de la campagne « les antibiotiques c'est pas automatique » ;
- Une consommation qui stagne de 2005 à 2010, avec une évolution en dents de scie ;
- Une tendance à la hausse depuis 2011 (+5,4%).

Concernant l'évolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital sur cette même période, la consommation globale en DDJ/1000h/j reste stable depuis 2006 (figure

7). Une baisse est observée pour la plupart des classes, à l'exception des carbapénèmes, des C3G et C4G, et de la pipéracilline/tazobactam qui sont en hausse (2). En revanche, la consommation de fluoroquinolones est en baisse sensible depuis 2006.

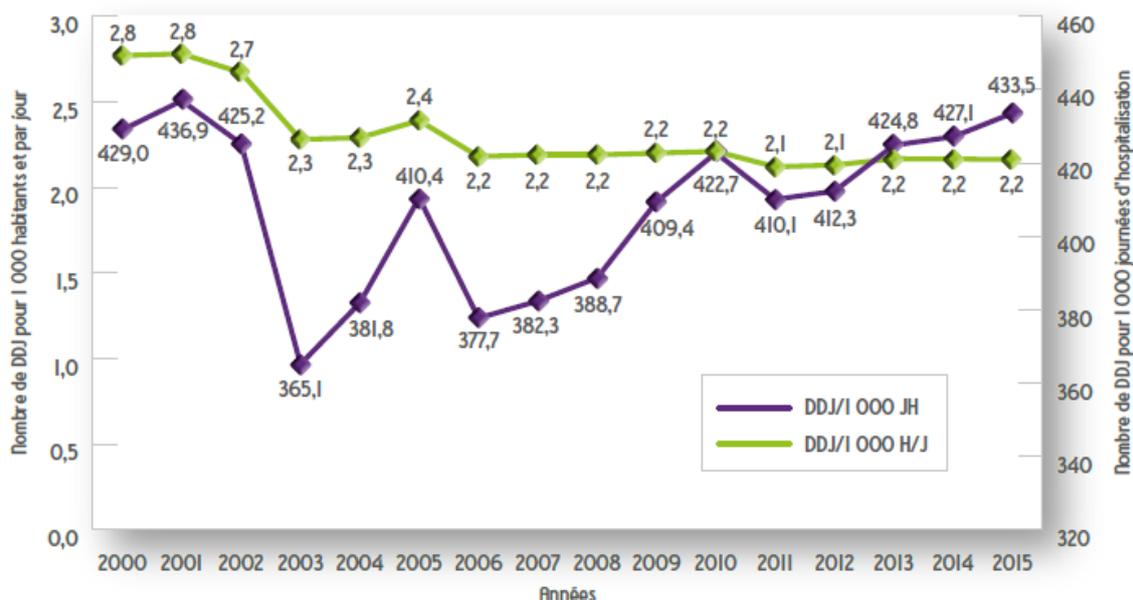


FIGURE 7 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION ANTIBIOTIQUE DANS LE SECTEUR HOSPITALIER ENTRE 2000 ET 2015 (2)

4.2. CONSOMMATIONS ANTIBIOTIQUES EN EUROPE

Les consommations d'antibiotiques en Europe sont très variables selon les pays. On distingue en effet des pays « bons élèves », ayant des niveaux de consommation modérés, que sont les pays du Nord de l'Europe (Finlande, Suède, Norvège, Danemark, Pays-Bas...), des pays fortement consommateurs, que sont les pays du Sud de l'Europe (Grèce, Chypre, Italie...), ainsi que la France, la Belgique et la Roumanie (figure 8).

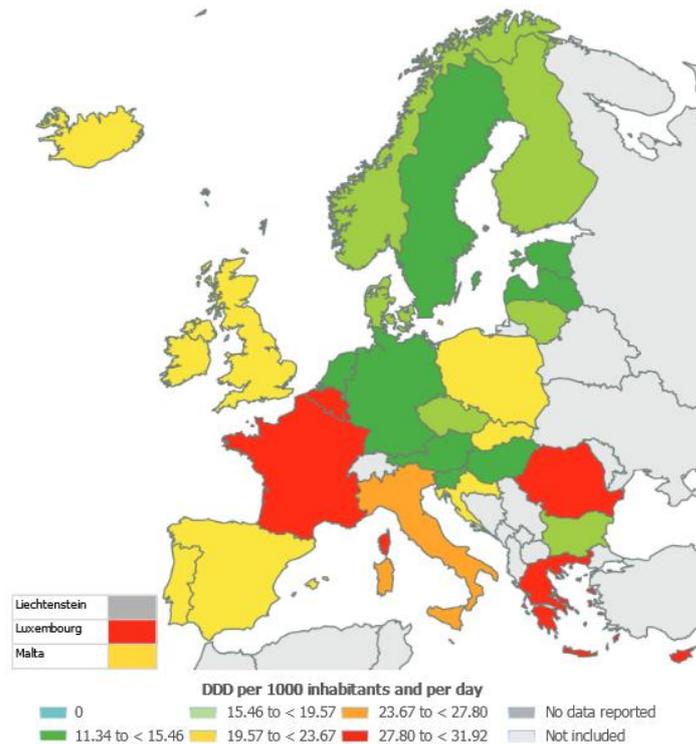


FIGURE 8 : CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES A USAGE SYSTEMIQUE (ATC J01) DANS LE SECTEUR COMMUNAUTAIRE, 2012 (13)

Concernant le secteur hospitalier, il y a moins de disparités (figure 9) : la moyenne européenne était de 2 DDJ/1000h/j en 2015, la consommation moyenne française était de 2,18 DDJ/1000h/j, le pays avec le plus faible niveau de consommation antibiotique était les Pays-Bas avec 0,98 DDJ/1000h/j, tandis que le pays le plus consommateur était Malte, avec 2,86 DDJ/1000h/j (données manquantes pour plusieurs pays, dont l'Allemagne et l'Espagne) (14).

Pays	Consommation antibiotique (DDD/1000h/j)
Pays-Bas	0,98
Hongrie	1,23
Norvège	1,40
Bulgarie	1,40
Pologne	1,43
Portugal	1,57
Belgique	1,66
Suède	1,67
Slovénie	1,68
Luxembourg	1,78
Estonie	1,82
Croatie	1,91
Irlande	1,91
Moyenne européenne	2,05
Grèce	2,14
France	2,18
Lettonie	2,24
Danemark	2,34
Slovaquie	2,40
Italie	2,43
Finlande	2,50
Lituanie	2,54
Royaume Uni	2,55
Malte	2,86

FIGURE 9 : CONSOMMATIONS D'ANTIBIOTIQUES A USAGE SYSTEMIQUE (J01) DANS LE SECTEUR HOSPITALIER EN EUROPE, 2015 (DONNEES ESAC-NET) (14)

4.3. RESEAUX DE SURVEILLANCE

4.3.1. AU NIVEAU INTERNATIONAL

Au niveau européen, la surveillance de la consommation antibiotique est assurée par le réseau ESAC-Net (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network). Il regroupe 30 pays, appartenant à l'Union Européenne, à l'Espace Economique Européen ou à l'Association Européenne de Libre Echange. Ce réseau collecte les données de consommation antibiotique pour les secteurs communautaire et hospitalier, fournies par le réseau national de chacun des pays participants à la surveillance, puis analyse les données. La base de données ainsi obtenue permet le suivi de l'évolution des consommations d'antibiotiques des pays Européens participants.

La résistance bactérienne est également suivie au niveau européen par le réseau EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network). Ce réseau, mis en place en 1998, regroupe les données de résistance de 30 pays européens pour 8 espèces bactériennes isolées d'hémocultures ou de prélèvements de liquide céphalo-rachidien (*S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp*). Les objectifs de ce réseau sont, entre autres, de collecter des données de résistance comparables, précises et représentatives, d'analyser des tendances d'antibiorésistance en Europe (spatiales et temporelles), et d'encourager la mise en place et l'évolution de programmes nationaux de surveillance de l'antibiorésistance.

4.3.2. AU NIVEAU NATIONAL

Au niveau national, le RAISIN (Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales) effectue une surveillance annuelle avec publication d'un rapport de la consommation antibiotique (ATB-RAISIN) et de la résistance bactérienne (BMR-RAISIN), coordonnées respectivement par le CCLin Sud-Ouest et le CCLin Paris-Nord (15).

Un rapport de l'ANSM sur l'évolution des consommations d'antibiotiques en France est également publié et mis à jour régulièrement : la dernière édition date de janvier 2017 et présente l'évolution des consommations de 2000 à 2015 (2).

L'observatoire Nationale de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne (ONERBA) a été créé en 1997 dans le but, notamment, de rassembler des données concernant l'évolution des résistances bactériennes en France, afin de les analyser et de les comparer à celles obtenues dans d'autres pays (16).

4.3.3. AU NIVEAU REGIONAL

De nombreuses disparités en termes de consommation antibiotique ont été observées entre les régions mais également au sein même de ces régions (exemple

de la Franche-Comté et ses disparités départementales, figure 10). Il y a un donc un intérêt majeur des réseaux régionaux, qui permettent d'observer et de suivre l'évolution des consommations régionales, qui peuvent être différentes des consommations nationales, mais également des consommations départementales. Le suivi de la situation locale permet ainsi d'orienter les mesures d'amélioration et de proposer des actions ciblées adaptées à la situation locale, afin d'améliorer les points critiques qui pourraient être propres à la région ou au département. Plusieurs réseaux de surveillance ont ainsi été créés :

- Medqual, créé en 2003 en région Pays de Loire, ayant pour objectif entre autres la surveillance de la consommation antibiotique en établissements de santé, en ville et en EHPAD, ainsi que la surveillance de la résistance bactérienne en établissements de santé et en ville ; Medqual est également un centre régional de conseil en antibiothérapie (CRCA) ;
- Antibiolor, créé en 2003 en région Lorraine, permettant la surveillance des consommations antibiotiques en établissements de santé, en plus de ses actions sur le bon usage antibiotique et de son rôle de CRCA ;
- OSCAR, créé en 2014 en Franche-Comté, puis étendu à toute la région Bourgogne Franche-Comté, dont l'objectif est le suivi des consommations antibiotiques et de la résistance bactérienne pour les établissements de santé, le secteur communautaire, et le secteur médico-social. OSCAR est associé à un CRCA, PRIMAIR (Programme Régional Interdisciplinaire pour la Maîtrise des Anti-Infectieux) faisant partie du CPIAS Bourgogne Franche-Comté.

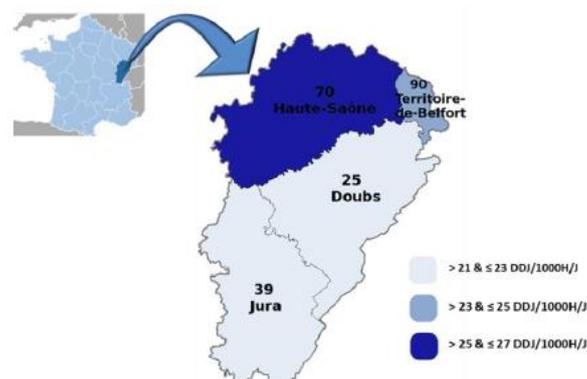


FIGURE 10 : CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES PAR DEPARTEMENTS EN FRANCHE-COMTE EN 2013 (DONNEES OSCAR)

5. POLITIQUES DE LUTTE CONTRE LA RESISTANCE BACTERIENNE

Nous l'avons vu précédemment, la résistance bactérienne est liée à une consommation antibiotique élevée, mais également à son mésusage. En effet, les antibiotiques sont souvent mal prescrits, qu'ils le soient en curatif ou en prophylaxie, malgré de nombreuses recommandations établies.

5.1. AU NIVEAU INTERNATIONAL

Un plan d'action mondial de lutte contre la résistance aux antimicrobiens a été présenté et adopté en 2015 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), comportant cinq objectifs stratégiques (17):

- Mieux faire connaître et comprendre le problème de la résistance aux antimicrobiens grâce à une communication, une éducation et une formation efficaces ;
- Renforcer les connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche ;
- Réduire l'incidence des infections par des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections ;
- Optimiser l'usage des antimicrobiens en santé humaine et animale ;
- Et dégager les arguments économiques en faveur d'investissements durables qui tiennent compte des besoins de tous les pays et accroître les investissements dans la mise au point de nouveaux médicaments, outils diagnostiques, vaccins et autres interventions.

Un nouveau plan d'action européen de lutte contre la résistance aux antibiotiques vient également d'être publié en juillet 2017 par la Commission Européenne, prévoyant plus de 75 actions (18). Il fait suite à un précédent plan européen datant de 2011.

Un Groupe de Travail Transatlantique sur la Résistance antimicrobienne, ou Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TAFTAR) a été créé en 2009, réunissant des représentants de l'Union Européenne et des Etats-Unis, avec pour objectif de renforcer leur coopération dans trois domaines : (i) l'utilisation appropriée des antibiotiques, (ii) la prévention des infections associées aux soins et communautaires liées à des bactéries résistantes, et (iii) sur les stratégies visant à améliorer le développement de nouveaux antibiotiques (19).

Une semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques a également été créée par l'OMS, ainsi qu'une journée européenne d'information sur les antibiotiques le 18 novembre.

5.2. AU NIVEAU NATIONAL

Plusieurs plans nationaux visant à préserver l'efficacité des antibiotiques ont été mis en place en France : le plan en cours s'intitule « Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 », et il fait suite à deux précédents plans (2001-2005 et 2007-2010) qui ciblaient la maîtrise et la rationalisation de la prescription des antibiotiques (20). Ce dernier plan s'articule autour de trois axes d'actions : (i) améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients, (ii) préserver l'efficacité des antibiotiques existants, et (iii) promouvoir la recherche. Ces trois axes se déclinent en huit mesures et 22 actions (figure 11), l'objectif étant de promouvoir la juste utilisation des antibiotiques.

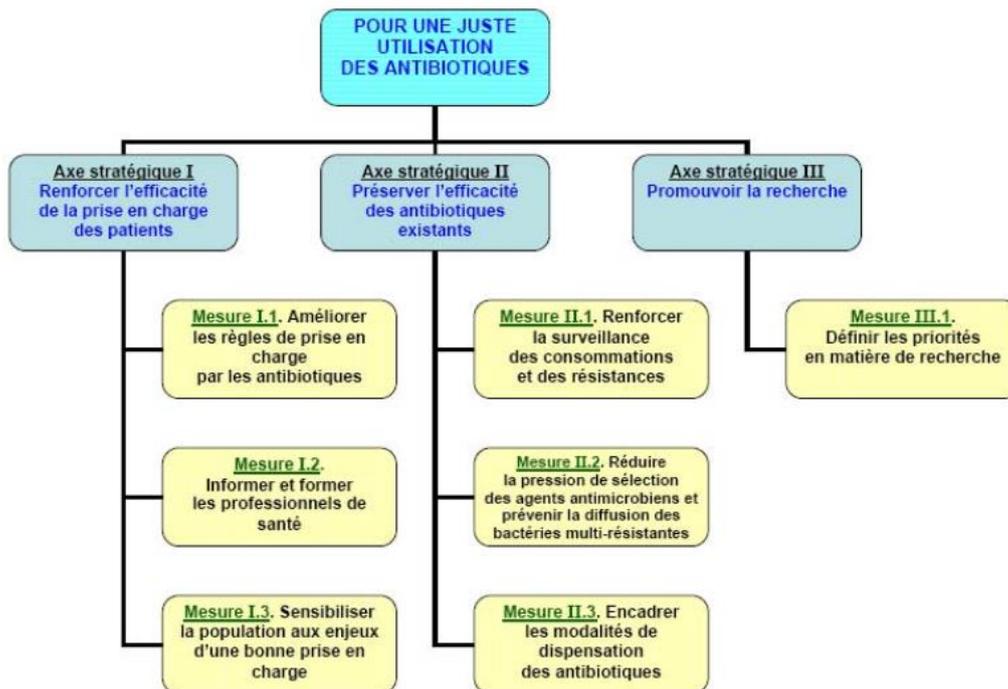


FIGURE 11 : AXES STRATEGIQUES ET MESURES DU PLAN NATIONAL ANTIBIOTIQUES 2011-2016 (20)

Le rapport Carlet de 2015 intitulé « Tous ensemble, sauvons les antibiotiques » (21) a pour but de proposer des recommandations visant à réduire la consommation française d'antibiotiques; pour cela, quatre axes ont été identifiés pour limiter l'émergence et la dissémination des résistances bactériennes : (i) adopter une stratégie nationale en faveur de la recherche sur l'antibiorésistance et du développement de produits innovants luttant contre la résistance bactérienne aux antibiotiques, (ii) proposer un ensemble d'indicateurs permettant de mesurer et d'observer dans le temps l'antibiorésistance ainsi que son coût, dans les différents secteurs (humain, animal et environnemental), (iii) améliorer le bon usage des antibiotiques en finançant des structures d'appui à la prescription, en mettant à la disposition des prescripteurs un ensemble d'outils pédagogiques, et en renforçant la responsabilité professionnelle individuelle et collective, (iv) accroître la sensibilisation des publics à l'antibiorésistance au moyen d'actions nationales et locales ciblées, inscrites dans la durée. Ce rapport fait de la lutte contre l'antibiorésistance une priorité nationale.

Dans ce rapport, le groupe de travail a recommandé la mise en place d'un comité interministériel, en charge de coordonner les actions de lutte contre l'antibiorésistance, piloté par un délégué interministériel avec l'appui de comités de pilotage dédiés spécifiquement à la recherche, à l'innovation et à la communication. Ainsi, une feuille de route gouvernementale du premier Comité Interministériel pour la Santé consacré à l'antibiorésistance a été présentée le 17 novembre 2016. Cette feuille de route, composée de 40 actions réparties en 13 mesures phares, a pour objectif la réduction de la consommation d'antibiotiques de 25% d'ici 2018 ainsi que la réduction des conséquences sanitaires et environnementales de l'antibiorésistance (22).

Une circulaire DHOS/DGS du 2 mai 2002, désormais remplacée par l'instruction DGS/DGOS/DGCS du 19 juin 2015, relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé, visait à expérimenter la mise en place de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux (23). La circulaire DGS de 2015 tend à élargir le champ de la précédente circulaire à tous les secteurs de l'offre de soins, en axant sur le rôle des agences régionales de santé (ARS) dans la mise en place et le pilotage de politiques régionales de bon usage des antibiotiques (24).

L'accord cadre national relatif au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé du 9 mars 2006 avait également pour objectif de réduire le volume des consommations antibiotiques des établissements de santé, obtenue par la réduction de l'utilisation inappropriée des antibiotiques (25).

Le programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins, ou PROPIAS, datant de juin 2015, s'articule autour de trois axes, dont un est consacré à la prévention et à la maîtrise de l'antibiorésistance dans l'ensemble des secteurs de l'offre de soins. Cet axe est organisé autour de plusieurs thèmes, dont un est relatif à la réduction de l'exposition aux antibiotiques chez les usagers de la santé (26).

Le bon usage des antibiotiques est également intégré dans la certification des établissements de santé, puisqu'il constitue un indicateur avec le critère 8h. Cet indicateur évalue l'organisation mise en place au sein d'un établissement, les moyens et les actions mis en œuvre pour promouvoir le bon usage des antibiotiques (notamment l'utilisation d'un système de dispensation contrôlée, l'existence d'un

programme de formation des professionnels de santé, la diffusion de guides et protocoles de prescription, la traçabilité de la réévaluation de l'antibiothérapie à 24 et 72 heures, ainsi que la mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique et de la résistance) (27).

Le bon usage des antibiotiques est également abordé dans le tableau de bord des infections nosocomiales, puisqu'il est évalué grâce à l'indicateur ICATB2, ou indicateur composite de bon usage des antibiotiques. Il est calculé sous la forme d'une note sur 100, les points étant attribués en évaluant 27 critères relatifs à l'organisation, aux moyens et aux actions mis en œuvre par l'établissement pour le bon usage des antibiotiques. La note obtenue va ainsi objectiver l'engagement de l'établissement pour la préservation de l'efficacité des antibiotiques, et va permettre le classement de l'établissement par rapport aux autres, selon une classe de performance allant de A (établissements les plus engagés) à E (établissements les plus en retard) (28).

En plus de ces différentes politiques nationales, plusieurs campagnes de publicité visant à alerter la population sur la menace de l'antibiorésistance et sur la nécessité de préserver l'efficacité des antibiotiques, se sont succédé. Ces campagnes, lancées par la CNAMTS (caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés), s'appuyaient sur différents modes de communication (brochures, affiches, télévision, radio, site internet...). Ainsi, la campagne lancée en 2002 et destinée au grand public, ayant pour slogan « les antibiotiques, c'est pas automatique », a contribué à une baisse des consommations antibiotiques en ville (-26,5% du nombre de prescriptions pour 1000 habitants ajusté sur les variations saisonnières entre 2002 et 2007). En 2010, une nouvelle campagne de communication baptisée « les antibiotiques, utilisées à tort, ils deviendront moins forts » a été lancée à destination du grand public. Ces campagnes à destination de la population ont pour objectif d'informer et d'éduquer les patients sur la juste utilisation des antibiotiques et sur le risque lié à l'antibiorésistance, afin de réduire la pression exercée sur les médecins via la demande de prescription d'antibiotiques.

Une campagne de mobilisation à destination des praticiens exerçant en établissements de santé pour promouvoir le bon usage des antibiotiques intitulée « les antibiotiques, juste ce qu'il faut » a été lancée en 2015.

Une liste des antibiotiques « critiques » a également été élaborée par l'ANSM en 2013, puis réactualisée en 2015 (29). Cette liste regroupe des antibiotiques particulièrement générateurs de résistance, ainsi que des antibiotiques présentant un intérêt particulier en thérapeutique, considérés comme « de dernier recours » (figure 12).

<p>Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes</p> <ul style="list-style-type: none">- association amoxicilline-acide clavulanique- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone- fluoroquinolones- témocilline* <p><i>* Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie</i></p> <p>Antibiotiques de dernier recours</p> <p><u>Vis à vis des cocci à Gram positif</u></p> <ul style="list-style-type: none">- daptomycine- glycopeptides**- linézolide, tédizolide <p><u>Vis à vis des bactéries à Gram négatif</u></p> <ul style="list-style-type: none">- colistine injectable- pénèmes**- phénicolés- tigécycline <p><u>Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif</u></p> <ul style="list-style-type: none">- fosfomycine injectable <p><i>**Particulièrement générateurs de résistances bactériennes</i></p>
--

FIGURE 12 : LISTE DES ANTIBIOTIQUES CONSIDERES COMME « CRITIQUES » PAR L'ANSM, ACTUALISATION 2015 (29)

CHAPITRE 2 : STRATEGIES DE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES ET REVUE DE LA LITTERATURE

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, la résistance bactérienne aux antibiotiques est une réelle menace de santé publique, et la juste utilisation des antibiotiques apparaît comme une des principales actions capable de réduire ce risque.

La juste utilisation des antibiotiques signifie ne prescrire un antibiotique que quand cela est nécessaire (limiter leur prescription aux seules infections bactériennes), mais également prescrire la molécule la plus adéquate (spectre d'activité le moins large possible), à la bonne posologie, pour une durée limitée, selon le rythme d'administration préconisé et selon la voie d'administration la plus adéquate (30). La prescription doit être réévaluée à 24 et 72 heures, et le traitement doit être adapté aux résultats bactériologiques dès que ceux-ci sont disponibles en cas d'antibiothérapie probabiliste.

Des recommandations nationales d'experts ont été élaborées afin d'améliorer la prescription des antibiotiques et la prise en charge des patients, que ce soit pour les antibiothérapies, concernant soit une classe antibiotique (aminosides, carbapénèmes...), soit un type d'infection (infections urinaire, ostéo-articulaire,...) ou pour l'antibioprophylaxie chirurgicale. Le tableau 1 présente les recommandations nationales utilisées pour les travaux personnels présentés dans le chapitre suivant.

TABLEAU 1 : EXEMPLES DE RECOMMANDATIONS NATIONALES EMISES PAR LES DIFFERENTES SOCIETES SAVANTES ET UTILISEES POUR LES TRAVAUX PRESENTES DANS LE CHAPITRE 3

RECOMMANDATIONS	AUTEURS	DATE
<p>ANTIBIOPROPHYLAXIE CHIRURGICALE</p> <p>Antibiothérapie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010.</p>	SFAR	2010
<p>AMINOSIDES</p> <p>Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine.</p>	SPILF, GPIP, ANSM	2011
<p>CARBAPENEMES</p> <p>Recommandations pour le bon usage des carbapénèmes.</p>	R. GAUZIT ET AL	2010
<p>FLUOROQUINOLONES</p> <p>Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrés par voie systémique chez l'adulte.</p>	SPILF	2015

En milieu hospitalier, de nombreux guides et recommandations locaux ont été élaborés, plus adaptés à l'épidémiologie bactérienne locale, au type de patients, aux habitudes de prescription...

Malgré ces recommandations et guides d'aide à la prescription, les antibiotiques sont encore très souvent prescrits de manière non optimale. Il est donc très important de mettre en place des politiques de bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé, afin d'améliorer leur utilisation et ainsi de lutter contre la résistance bactérienne.

1. STRATEGIES DE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Différentes mesures sont possibles pour améliorer le bon usage des antibiotiques (30,31) :

- Mesures éducatives :
 - Rédaction et diffusion de guides ou de protocoles s'appuyant sur des recommandations et adaptés à l'épidémiologie locale,
 - Formations et réunions à l'intention des prescripteurs ;
- Mesures de moyens :
 - Utilisation de systèmes informatiques d'aide à la prescription : aide-mémoires, accès aux recommandations ou aux guides, liaison aux résultats bactériologiques avec informations sur les résistances, alertes qui permettent l'ajustement de l'antibiothérapie sans délai (réévaluation, adaptation à la bactériologie, adaptation du mode d'administration et de la posologie au patient...),
 - Réalisation d'audits des pratiques de prescription, ciblés sur une classe d'antibiotiques particulière, un service, un type d'infection... suivis d'une présentation des résultats aux prescripteurs, afin de pointer les pratiques conformes et celles qui sont à améliorer, en rappelant les recommandations,

- Mise en place d'une équipe pluridisciplinaire, composée au minimum d'un infectiologue, d'un microbiologiste et d'un pharmacien ayant du temps dédié au bon usage antibiotique,
 - Utilisation de tests de diagnostic rapide (TDR) et de dosages de marqueurs spécifiques (procalcitonine) pour orienter le diagnostic et aider à la décision de prescrire des antibiotiques ou non ;
- Mesures restrictives :
- Listes d'antibiotiques réservés à certaines indications et délivrés uniquement sur justification écrite (avec renseignements cliniques et bactériologiques),
 - Ordonnances spécifiques comportant seulement les antibiotiques à privilégier (ayant un impact écologique moins important),
 - Absence de rendu de résultats de sensibilité pour certains antibiotiques à épargner par le laboratoire de bactériologie.

2. LE ROLE DES DIFFERENTS PROFESSIONNELS DE SANTE

L'organisation autour du bon usage des antibiotiques en établissements de santé doit être transversale et implique différents professionnels de santé. Cela impose donc aux institutions de dégager les moyens humains, matériels et informatiques nécessaires.

2.1. INFECTIOLOGUE

Un référent antibiotique, formé à l'antibiothérapie, doit être désigné pour chaque établissement (article R6111-10 du Code de la Santé Publique (32)) : il s'agit en général d'un médecin titulaire du DESC de maladies infectieuses, mais il peut aussi

s'agir d'un praticien titulaire d'un diplôme universitaire d'antibiothérapie. Il a un rôle de conseil auprès des cliniciens en demande d'avis concernant l'antibiothérapie d'un patient, et il peut réaliser des visites systématiques dans certains services (21). Il est l'acteur essentiel d'un programme de bon usage des antibiotiques, en supervisant la rédaction de guides, de politiques de restriction ou d'autres mesures, et en garantissant qu'ils s'appuient sur des preuves scientifiques et qu'ils n'entraîneront pas de perte de chance pour les patients. Il apporte également la légitimité du programme de bon usage des antibiotiques auprès des médecins, pour faciliter leur adhésion, en réduisant le risque que le programme soit considéré seulement à des fins d'économie par la pharmacie (31).

2.2. PHARMACIEN CLINIQUE

Le pharmacien, de par son rôle de dispensation, va pouvoir autoriser ou non la délivrance d'antibiotiques après analyse pharmaceutique. Il pourra ainsi intervenir sur la prescription d'antibiotiques restreints nécessitant une autorisation ou l'avis d'un infectiologue ou du référent antibiotique, ainsi que juger de la conformité des prescriptions, en contactant le prescripteur.

Il aura également un rôle de suivi des consommations antibiotiques de l'établissement, fournies au minimum de façon annuelle.

Le pharmacien sera également impliqué dans la rédaction de guides, dans la formation des médecins et des autres professionnels de santé, dans la réalisation d'audits de prescription avec retour aux prescripteurs, dans la gestion des politiques de restriction (33)...

Dans certains pays, notamment aux Etats-Unis, le pharmacien hospitalier impliqué dans le bon usage des antibiotiques bénéficie d'une formation dédiée, composée d'au moins deux années post-internat (assistantat ou clinicat), dont au moins une est consacrée à la pharmacothérapie des maladies infectieuses (31). Au Royaume-Uni, il existe un master « Infection Management » dédié aux pharmaciens, dont l'objectif principal est de promouvoir le rôle du pharmacien dans la prévention et le traitement des infections dans le but d'améliorer l'usage des antibiotiques (33).

2.3.MICROBIOLOGISTE

Le microbiologiste est un acteur clé du bon usage des antibiotiques. Il a en effet un rôle d'aide au diagnostic de l'infection et au choix et au suivi de l'antibiothérapie la plus adéquate, un rôle de surveillance épidémiologique et un rôle d'alerte (30).

Grâce au suivi des résistances au sein de l'établissement, il va orienter l'équipe en charge du bon usage antibiotique sur le niveau de l'antibiorésistance et sur les antibiotiques à préserver en priorité, et donc à cibler dans le cadre d'une politique de restriction ou d'analyse de prescription.

La réalisation d'antibiogrammes spécifiques à certains services, notamment les services de réanimation, pourrait permettre d'identifier des problèmes d'antibiorésistance spécifiques à l'unité et ainsi de cibler la politique de bon usage des antibiotiques et de prévention des infections à adopter.

La disponibilité de données de résistance mensuelles ou trimestrielles permet de suivre de façon rapprochée les tendances et d'orienter les interventions à mettre en place.

La communication rapide des résultats des tests de sensibilité permet de choisir la molécule la plus appropriée (efficacité et spectre le plus étroit possible), pour ainsi réduire l'utilisation d'antibiotiques à large spectre. Le rendu d'antibiogrammes non complets, c'est-à-dire ne rendant pas les résultats de sensibilité pour certains antibiotiques à préserver, en général ceux à large spectre, encourage les praticiens à prescrire des antibiotiques à spectre plus étroit (la sensibilité des autres antibiotiques étant accessible sur demande justifiée des prescripteurs, en cas d'allergie, de toxicité...) (31).

2.4.PRATICIEN HYGIENISTE

La survenue de colonisations ou d'infections dues à des germes résistants étant au moins partiellement liée au niveau de consommation des antibiotiques, le praticien hygiéniste, de par son expertise sur les infections nosocomiales et le suivi des

résistances bactériennes, peut contribuer à la mise en place de stratégies auprès de l'équipe en charge du bon usage antibiotique, et évaluer l'impact de ces stratégies. A l'inverse, les programmes de bon usage des antibiotiques peuvent contribuer à maîtriser des épidémies liées à des germes résistants en axant sur le contrôle ou la restriction de la dispensation de certains antibiotiques dans les services concernés. Une politique de bon usage des antibiotiques devrait toujours être intégrée ou établie en parallèle au programme de maîtrise des infections de l'établissement : cette association permet de réduire de façon synergique la résistance bactérienne et d'améliorer le devenir des patients (31).

2.5. EQUIPE MULTIDISCIPLINAIRE OPERATIONNELLE EN ANTIBIOTHERAPIE

La mise en place d'une équipe multidisciplinaire opérationnelle d'antibiothérapie (EMA) est recommandée dans l'axe 3 du rapport Carlet de 2015 (21). Pour cela, un financement dédié et pérenne destiné aux EMA doit être mis en place dans les établissements de santé. Cette EMA doit être composée au minimum de trois professionnels de santé : infectiologue, pharmacien et microbiologiste. Les missions de cette EMA sont multiples : conseil en termes de prescription des antibiotiques aux cliniciens de l'établissement, validation de la prescription de certains antibiotiques, réévaluation des prescriptions, formations des prescripteurs, évaluation des pratiques antibiotiques avec restitution des résultats et mise en place d'actions à mener, rédaction de protocoles d'antibiothérapie adaptés à l'épidémiologie locale, surveillance des consommations antibiotiques et des données de résistance avec analyse des résultats et priorisation des actions à conduire, rédaction de rapports d'activité... Les besoins pour chaque établissement sont estimés à 4 équivalents temps plein (ETP) de référents en infectiologie pour 1000 lits, 1 à 2 ETP de pharmaciens pour 1000 lits et 0,5 ETP de microbiologiste pour 1000 lits (21).

2.6. ACTEURS INSTITUTIONNELS

Une politique de bon usage des antibiotiques ne peut être efficace sans le soutien de la direction de l'établissement. En effet, le financement du personnel et des ressources nécessaires à la mise en place du programme, ainsi que le détachement

de temps de travail consacré au programme pour les professionnels concernés (pharmacien, infectiologue...) sont essentiels.

Les établissements de santé peuvent se doter d'une commission des anti-infectieux (CAI), qui est une sous-commission de la COMEDIMS (commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles). La CAI, dont les rôles ont été précisés dans la circulaire DHOS/E2-DGS/SD5A n°2002-272 du 2 mai 2002 (23), a en charge principalement la politique des antibiotiques de l'établissement. La CAI est composée de cliniciens exerçant dans des services fortement concernés par la prescription d'anti-infectieux ou par les résistances bactériennes (réanimations, maladies infectieuses, hématologie, chirurgie,...). Sont présents également les membres de l'équipe chargée de la politique de bon usage des antibiotiques (pharmacien, infectiologue, microbiologiste, hygiéniste). Ces deux commissions ne sont cependant plus obligatoires depuis la loi Hôpital, Patients, Santé, Territoire de 2009, mais restent présentes dans la plupart des établissements.

Des correspondants en antibiothérapie doivent être désignés dans chaque service ou pôle, ils seront les interlocuteurs de la CAI afin de faciliter la diffusion des informations et l'application de la politique de bon usage des antibiotiques au sein des services.

3. REVUE DE LA LITTÉRATURE

De nombreuses études évaluant l'impact des recommandations et des guides d'aide à la prescription, mais aussi l'impact des interventions ciblant un changement de comportement des prescripteurs, afin d'améliorer l'utilisation des antibiotiques, ont été publiées dans la littérature internationale.

Les politiques de bon usage des antibiotiques ont pour but d'optimiser l'utilisation des antibiotiques (notamment le choix de la molécule la plus adaptée, la posologie et la durée du traitement), prévenir et ralentir l'émergence de résistances, réduire les

effets indésirables liés aux antibiotiques et améliorer le devenir du patient (en particulier en réduisant la durée de séjour).

Ces politiques de bon usage ne sont pas réservées aux grands centres hospitaliers ayant des infectiologues et des pharmaciens dédiés au bon usage des antibiotiques; elles peuvent être adaptées à tout établissement de santé, quel que soit le nombre de lits et le type d'activités. Elles doivent ainsi être pensées comme un ensemble de mesures adaptables et correspondant à l'infrastructure de l'hôpital, quelle que soit sa taille (34). Les hôpitaux locaux doivent ainsi développer des stratégies de bon usage antibiotique qui soient adaptées à la taille de leur établissement, à leur personnel et à leur infrastructure.

Ces études, qui regroupent soit des évaluations globales du bon usage des antibiotiques dans un établissement de santé, soit des évaluations ciblées sur un type d'unités (notamment réanimations), une classe d'antibiotiques (fluoroquinolones, C3G...), une pathologie (infections respiratoires...), sont tellement nombreuses que plusieurs revues de la littérature ont été publiées.

Le but de cette partie était d'étudier les différentes revues de la littérature évaluant l'impact des politiques de bon usage des antibiotiques afin d'identifier les mesures qui semblent les plus efficaces, et notamment celles qui auraient le plus d'impact à l'échelle des établissements de santé français.

Les études originales et les revues analysées ici ont été recherchées par le biais de Google Scholar (recherche non exhaustive), à l'aide de différents mots clés : antimicrobial stewardship, antibiotic stewardship, antibiotic stewardship program, antimicrobial stewardship program, review. La bibliographie des articles identifiés via Google Scholar a également été utilisée pour rechercher d'autres articles ou revues.

D'un point de vue méthodologique, les revues évaluées retrouvent une qualité méthodologique faible à moyenne dans la plupart des études, de nombreuses études étant de type avant-après non contrôlées. De plus, une grande hétérogénéité est retrouvée entre les études (35).

Plusieurs mesures d'amélioration sont souvent mises en place de façon associée, et il est ainsi difficile de relier un effet sur l'amélioration des pratiques à une mesure en particulier. Il a d'ailleurs été montré que plusieurs mesures d'amélioration associées

avaient un impact important sur le devenir du patient et sur les pratiques de prescription des cliniciens (36,37).

Les articles originaux et les revues étudiés dans ce chapitre ont permis de montrer l'efficacité des programmes de bon usage des antibiotiques, ainsi que l'impact des différents types d'interventions.

La revue de Schuts *et al* (35) a montré qu'une antibiothérapie probabiliste en accord avec les recommandations, la désescalade de l'antibiothérapie, le switch d'une administration par voie intraveineuse à la voie orale, le dosage des concentrations plasmatiques des antibiotiques, l'utilisation d'une liste d'antibiotiques restreints, et une consultation par un infectiologue au lit du patient pouvaient conduire à des bénéfices significatifs concernant le devenir du patient, les effets indésirables liés aux antibiotiques, et en termes de coûts.

En effet, administrer une antibiothérapie probabiliste qui soit en accord avec les recommandations et réaliser une désescalade de l'antibiothérapie ont montré une réduction significative de la mortalité chez les patients (respectivement -35% et -56%). Certaines études ont aussi montré qu'un switch voie IV – voie orale, un dosage des concentrations plasmatiques, un arrêt des antibiotiques en cas d'infection non prouvée, la présence d'une liste d'antibiotiques restreints, et les consultations par un infectiologue au lit du patient (en particulier pour les patients avec une bactériémie à *S. aureus*) étaient associés à une réduction de la mortalité, mais non significative.

Une réduction de la durée de séjour a également été montrée lorsque l'antibiothérapie suivait les recommandations, en cas de désescalade, d'adaptation de la posologie à la fonction rénale, de switch voie IV – voie orale, de dosage des concentrations plasmatiques, d'arrêt de l'antibiothérapie quand il n'y a pas de preuve d'infection, et de la présence d'une liste d'antibiotiques restreints. Quasiment tous ces critères étudiés ont également montré un impact en termes de réduction des coûts, lorsque l'aspect financier était étudié.

Cependant, si la diffusion de recommandations et de guides dans les établissements de santé est essentielle, elle n'est pas suffisante pour assurer une amélioration de

l'utilisation des antibiotiques. En effet, de grandes différences en matière de conformité ont été mises en évidence dans certaines études, notamment dans l'étude de Dedier *et al* (38), évaluant la prise en charge des patients présentant une pneumonie communautaire dans 38 hôpitaux aux Etats-Unis. Malgré des recommandations communes établies par un consensus d'experts (administration d'un antibiotique dans les huit heures après l'arrivée du patient, hémoculture dans les 24 heures après l'arrivée du patient, réalisation de l'hémoculture avant la première administration de l'antibiotique et mesure de l'oxygène dans les 24 heures après l'arrivée du patient), de grandes disparités ont été observées entre les hôpitaux concernant l'application de ces recommandations, entraînant d'importantes variations sur le devenir des patients (mortalité, durée de séjour, stabilité clinique du patient atteinte dans les 48 heures). En effet, l'administration d'un antibiotique dans les huit premières heures variait entre 53,8% et 100% selon les hôpitaux, la réalisation d'une hémoculture dans les 24 premières heures variait entre 53,6% et 100%, la réalisation de l'hémoculture avant l'administration de l'antibiotique entre 9,5% et 100%, et la mesure de l'oxygène entre 82,4 et 100%. Ces variations ont conduit à de fortes disparités concernant le devenir des patients entre les hôpitaux : la mortalité variait de 0 à 15%, la durée moyenne d'hospitalisation de 3 à 8 jours, et le fait de ne pas atteindre une stabilité clinique chez le patient au bout de 48 heures variait de 0 à 77%.

De telles différences en matière de bon usage antibiotique peuvent être en partie expliquées par des populations de patients différentes, mais également par des différences de comportements chez les prescripteurs.

Pour cela, des interventions ciblant une amélioration des comportements des prescripteurs peuvent être mises en place.

En effet, une bonne utilisation des antibiotiques dépend de comportements appropriés chez les prescripteurs : suivre les recommandations ou guides, évaluer les bénéfices et risques d'un traitement, choisir la molécule la plus adéquate, ainsi que la voie d'administration et la posologie, et administrer l'antibiotique au moment approprié, à un rythme et pour une durée de traitement corrects. Améliorer l'utilisation des antibiotiques doit donc tenir compte du respect de ces mesures, et

des interventions ciblant une amélioration des comportements des prescripteurs sont essentielles pour promouvoir le bon usage des antibiotiques.

Toutes les revues publiées dans la littérature et qui ont été étudiées dans le cadre de cette thèse, concluent que les interventions ciblant les comportements des prescripteurs permettent d'améliorer le bon usage des antibiotiques, qu'elles soient persuasives ou restrictives, et ont un impact positif sur les coûts liés aux antibiotiques.

Pourtant, même si l'impact de ces interventions est globalement positif, des différences ont été observées entre les études.

De plus, plusieurs types d'interventions étaient souvent associés dans les politiques de bon usage antibiotique menées dans les établissements ; il est donc difficile d'identifier quelle mesure est particulièrement efficace sur les changements de comportement des prescripteurs. Ces associations d'interventions, variables selon les études, pourraient expliquer les différences en termes de résultats sur l'amélioration des pratiques de prescription des antibiotiques.

La version publiée en 2013 de la revue Cochrane de Davey *et al* (39) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des interventions ciblant les habitudes de prescription des cliniciens pour améliorer l'utilisation des antibiotiques, ainsi que d'évaluer l'impact de ces interventions sur l'incidence des infections à bactéries multi-résistantes et à *Clostridium difficile* et leur impact clinique chez les patients hospitalisés. L'objectif principal était de comparer les interventions restrictives (restriction en termes de choix des molécules antibiotiques) et les interventions persuasives (diffusion de recommandations/guides/outils d'aide à la prescription, alertes/rappels, audits avec retour aux prescripteurs, formation continue). Pour cela, ont été incluses des études cliniques randomisées ou contrôlées, des études de type avant-après contrôlées, et des séries chronologiques interrompues, qui étudiaient l'impact d'interventions visant à améliorer l'utilisation des antibiotiques, que ce soit en améliorant l'efficacité des traitements ou en réduisant les traitements non nécessaires. Quarante-neuf études rapportant 95 interventions ont été incluses dans la revue, parmi lesquelles 56 étaient des séries chronologiques interrompues et

25 étaient des études contrôlées randomisées. La plupart des interventions (80/95) ciblaient la prescription antibiotique (choix de la molécule, voie d'administration...) et les autres ciblaient l'exposition du patient aux antibiotiques (décision de traiter ou non et durée de traitement).

Pour les interventions persuasives, l'amélioration médiane de la prescription antibiotique était de 42,3% pour les séries chronologiques interrompues, de 24,7% pour les études randomisées contrôlées, et de 17,7% pour les études de type avant-après. Pour les interventions restrictives, l'efficacité médiane était de 34,7% pour les séries chronologiques interrompues, de 40,5% pour les études randomisées contrôlées et de 17,1% pour les études de type avant-après.

Une méta-analyse des 52 études de types séries chronologiques interrompues a été réalisée afin de comparer l'efficacité des interventions persuasives et restrictives. Les interventions restrictives ont montré un impact supérieur en termes d'amélioration de la prescription antibiotique à un mois ($p=0,03$) et sur les résultats microbiologiques à six mois ($p=0,001$), mais la différence était non significative à 12 et 24 mois.

Les interventions ayant pour but de diminuer la prescription excessive étaient également associées à une réduction des infections à *C. difficile* et de la colonisation ou infection à bacilles à Gram négatif (BGN) résistants aux aminosides ou aux C3G, à SARM et à *E. faecalis* résistant aux glycopeptides.

La méta-analyse étudiant l'impact clinique de ces interventions a montré que quatre interventions ayant pour objectif d'améliorer la prescription antibiotique dans le cadre des pneumonies étaient associées à une réduction significative de la mortalité (risk ratio (RR) 0,89), et que neuf interventions visant à réduire la prescription excessive d'antibiotiques n'étaient pas associées à une hausse de la mortalité (RR 0,92).

Les auteurs concluent que les interventions visant à réduire la prescription excessive peuvent limiter la résistance bactérienne, et que les interventions visant à améliorer la prescription ont un impact clinique positif. La méta-analyse confirme que les interventions restrictives sont les plus efficaces à court terme, mais qu'à plus long terme (au-delà de 6 mois) les interventions persuasives sont aussi efficaces que les interventions restrictives.

Cette revue de Davey *et al* a été mise à jour en 2017 (40). Comme pour la version de 2013, l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des interventions visant à améliorer l'utilisation des antibiotiques pour les patients hospitalisés et d'étudier l'impact des interventions restrictives et de moyens.

Pour cette mise à jour, les auteurs ont inclus des études randomisées contrôlées et différents types d'études non randomisées : des essais non randomisés, des études de type avant-après et des séries chronologiques interrompues, afin d'étudier l'impact clinique et sur le comportement des prescripteurs et d'analyser la différence d'efficacité de ces études, ainsi que des études de cohorte, des études qualitatives et des études cas-témoins, pour mettre en évidence d'éventuels effets inattendus.

Deux cent vingt et une études ont été incluses (58 randomisées contrôlées et 163 non randomisées).

Les patients bénéficiaient plus souvent d'une antibiothérapie en accord avec les recommandations lorsqu'une intervention était conduite (comparé à pas d'intervention), cette observation étant basée sur 29 études randomisées contrôlées, et la durée du traitement était réduite de 1,95 jour.

Les études non randomisées ont montré que les interventions étaient associées à une amélioration de la prescription antibiotique, avec 70% des interventions étant établies à l'échelle de la totalité de l'établissement, contre 31% dans le cas des études randomisées contrôlées. La mortalité était identique dans le groupe avec intervention et dans le groupe contrôle, ce qui confirme que la prescription des antibiotiques peut être réduite sans entraîner de conséquences néfastes sur la mortalité des patients. Les interventions réduisaient également la durée de séjour de 1,12 jour. Une étude randomisée contrôlée et six études non randomisées ont émis des inquiétudes sur le fait que les interventions restrictives pouvaient entraîner un retard à la mise en route du traitement et avoir un impact négatif sur la culture professionnelle des prescripteurs, en raison d'une dégradation de la communication et de la confiance établie entre les spécialistes et les équipes cliniques (bas niveau de preuves).

Les interventions restrictives et de moyens étaient associées de façon indépendante à une amélioration de l'adhésion des prescripteurs aux politiques de bon usage. Les

mesures de moyens amélioraient l'efficacité des mesures restrictives lorsqu'elles leur étaient associées (haut niveau de preuves). Les mesures de moyens étaient probablement plus efficaces quand elles incluaient un feedback aux prescripteurs que lorsqu'elles n'en avaient pas (niveau de preuves moyen).

L'efficacité des interventions sur la réduction des infections à *C. difficile* a été retrouvée avec un niveau de preuves bas, ainsi que pour les BGN et les bactéries à Gram positif résistantes.

L'impact des différents types de mesures a été évalué, la restriction et les mesures de moyens étaient indépendamment associées à une plus grande efficacité (haut niveau de preuves). La réalisation d'un feedback aux prescripteurs était inclus dans 4 /23 études randomisées contrôlées et dans 20/43 études de type séries chronologiques interrompues, et était associée à une plus grande efficacité de l'intervention. Des mesures de moyens étaient associées à une intervention restrictive dans 13/29 études de type séries chronologiques interrompues et amélioraient l'efficacité de l'intervention.

Les auteurs concluent que les interventions sont efficaces pour améliorer l'adhésion des prescripteurs aux politiques de bon usage et pour réduire la durée de traitement (haut niveau de preuves). Limiter les prescriptions antibiotiques n'aurait *a priori* pas d'impact négatif sur la mortalité des patients et réduirait la durée de séjour. Les mesures de moyens améliorent l'efficacité des interventions, y compris des interventions restrictives. Un feedback aux prescripteurs améliore également l'efficacité des interventions, mais il n'était réalisé que dans une minorité d'interventions de moyens. Les interventions étudiées ont également montré qu'elles permettaient de réduire la prescription excessive d'antibiotiques en toute sécurité, sans impact clinique négatif pour les patients.

La revue de Karanika *et al* (41) avait également pour objectif d'évaluer l'efficacité des programmes de bon usage des antibiotiques et leur impact clinique et économique. Pour cela, 26 études ont été incluses, avec des périodes pré et post-intervention allant de 6 mois à 3 ans. Les études incluses évaluaient différents types de stratégies de bon usage antibiotique (validation de la prescription/préautorisation, audit prospectif

et feedback, formation, guides de prescription, formulaires de restriction), et la plupart des études combinaient différentes stratégies. Toutes les études sauf deux étaient des études de cohorte de type avant-après (les deux autres étaient des séries chronologiques interrompues).

La consommation antibiotique moyenne a été réduite de 19,1% globalement, et la diminution a même atteint 39,5% dans les services de réanimation; la consommation des antibiotiques restreints a diminué de 26,6%. De même, l'utilisation des antibiotiques à large spectre (-18,5% pour les carbapénèmes et -14,7% pour les glycopeptides), la totalité des coûts liés aux antibiotiques (-33,9%) et la durée de séjour (-8,9%) ont diminué. Les politiques de bon usage antibiotique étaient également associées à une réduction des infections à SARM, à *P. aeruginosa* résistant à l'imipénème et à *Klebsiella spp* producteur de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE). Ces améliorations n'étaient pas associées à des conséquences néfastes pour le patient, en effet la mortalité à 30 jours, qu'elle soit toutes causes confondues ou liée à l'infection, et le taux d'infections n'étaient pas significativement différents après la mise en place du programme de bon usage.

Les auteurs concluent que les programmes de bon usage antibiotique permettent de réduire significativement les consommations antibiotiques ainsi que les coûts, et les bénéfices sont plus importants dans les secteurs de réanimation. Les infections dues à des germes résistants et la durée de séjour sont également réduites. Le fait que la plupart des études appliquaient plusieurs types de stratégies rend difficile l'identification d'une stratégie comme étant plus efficace que les autres.

La revue de Charani *et al* (42) avait pour but d'évaluer les interventions visant à modifier les comportements des cliniciens en matière de prescription antibiotique et rendre compte de la recherche sur les attitudes, croyances et perceptions des professionnels au regard de la prescription antibiotique.

Cinq études qualitatives et cinq études quantitatives ont été incluses. Les interventions étaient toutes de faible qualité méthodologique. Les études qualitatives ont mis en évidence l'influence prédominante des normes sociales, des attitudes et des croyances à propos de la prescription antibiotique.

En effet, deux études ont mis en évidence l'influence des seniors sur les habitudes de prescription, dont l'une conduite en Belgique (43) insistait sur le rôle très influent des responsables sur les pratiques de prescriptions des praticiens. Cette étude mettait en évidence le besoin d'adapter les stratégies aux spécialités concernées et de solliciter leur avis lors du développement des recommandations et des politiques de bon usage. L'hétérogénéité des spécialistes au sein d'une équipe a été identifiée comme étant une barrière au changement des comportements et une des raisons pour lesquelles certaines interventions ciblées ont tendance à échouer.

Une autre étude de De Souza *et al* (44) a montré que les pratiques de prescription des praticiens, au début de leur carrière, étaient influencées par les pratiques de leurs collègues seniors, et que les politiques de bon usage jouaient un rôle mineur sur leurs pratiques de prescription.

Une autre étude (45) rapportait une tendance chez les cliniciens à considérer l'antibiorésistance comme un problème affectant les autres établissements plus que le leur, ainsi qu'une tendance à prescrire les antibiotiques de la même manière que leurs collègues ; ils considéraient également les formations comme étant un facilitateur pour améliorer les pratiques.

Tan *et al* (46) ont mené une étude basée sur des interviews de chirurgiens qui ont permis de mettre en évidence la perception de la charge de travail comme étant une barrière au respect des recommandations. En effet, les participants de l'étude ont identifié l'imprévisibilité et les changements inattendus en termes de charge de travail comme un obstacle à un timing approprié de l'antibioprophylaxie pré-opératoire.

Schouten *et al* (47) ont quant à eux identifié le manque de confiance des prescripteurs envers les recommandations comme étant une barrière au bon usage antibiotique. La participation des cliniciens dans le développement des guides et leur approbation pour la diffusion des recommandations étaient identifiées comme des facilitateurs à l'adhésion aux recommandations.

Les auteurs concluent que malgré la présence de preuves démontrant l'influence des déterminants comportementaux (barrières et facilitateurs) et des normes sociales sur la prescription antibiotique, ceux-ci ne sont pas pris en considération dans le

développement et l'évaluation des stratégies d'amélioration de l'utilisation des antibiotiques.

D'autres revues de la littérature ont ciblé spécifiquement des programmes de bon usage antibiotique menés dans un type de services, pour une infection spécifique ou évaluant un type de mesure.

C'est le cas de la revue de Mertz *et al* (48) qui a ciblé des stratégies menées dans les unités de réanimation. Les auteurs ont étudié l'impact de quatre types de stratégies au travers de 28 études : audit et feedback (9 études), restriction (3 études), guides/protocoles/éducation/systèmes informatisés (9 études), et dosage de la procalcitonine (PCT) (7 études). Les études étaient principalement de type quasi expérimentales avec ou sans séries chronologiques interrompues et/ou groupes contrôles ; aucune étude contrôlée randomisée n'a été identifiée, à l'exception d'études sur l'impact de la PCT.

Plusieurs études ciblant l'impact des audits et feedback ont montré une réduction significative de l'utilisation des antibiotiques, avec un impact positif en termes de coûts. Une étude a mis en évidence une conformité de l'antibiothérapie probabiliste passant de 30,6% à 100% après la mise en place d'un programme de bon usage, mais cette étude a été réalisée sur un faible nombre de patients (49).

Trois études ciblant une restriction de certains antibiotiques en réanimation ont été identifiées, dont deux ont montré une réduction des consommations de carbapénèmes (50,51).

Neuf études analysant l'impact de guides, de protocoles et/ou d'interventions combinées ont été identifiées. Deux études basées sur la diffusion d'un guide ou d'un protocole ont mis en évidence une réduction significative des antibiotiques ciblés par l'intervention (52,53).

Deux études analysant l'impact de formations pour les prescripteurs ont montré pour l'une, une réduction significative de l'utilisation du céfuroxime dans le cadre de l'antibioprophylaxie chirurgicale (54), et pour l'autre, une adhésion aux

recommandations significativement plus élevée (concernant les moments d'instauration et d'arrêt du traitement et l'indication) (55).

L'impact des logiciels d'aide à la prescription a été évalué dans trois études, dont l'une a rapporté une hausse significative de la conformité et du nombre de jours sans antibiotiques, ainsi qu'une baisse de la mortalité (56). Une autre étude a rapporté une réduction de la densité d'incidence des infections à *S. aureus* de 83%, ainsi qu'une réduction de 26% de l'utilisation des antibiotiques à large spectre, mais cette étude regroupait plusieurs interventions combinées, l'impact réel du logiciel est donc inconnu (57). La troisième étude a rapporté une conformité de 100% et une antibiothérapie appropriée chez 70,8% des patients dans les 24 premières heures du diagnostic, suite à la mise en place d'un logiciel facilitant le choix de l'antibiotique le plus approprié en cas de pneumonie associée à la ventilation mécanique (58).

Certaines études ont évalué l'impact de plusieurs interventions combinées, comme celle de Slain *et al* qui regroupait audit et feedback, restriction et pré-autorisation, formation, et rotation des antibiotiques : l'utilisation de la ciprofloxacine et de la ceftazidime a diminué, ainsi que celle des antibiotiques totaux (59). De la même manière, une autre étude a évalué l'impact de protocoles d'antibioprophylaxie chirurgicale, de guides et de rotation des antibiotiques. Le taux d'infections nosocomiales liées aux BGN multi-résistants a diminué de 37,4 à 8,5% en 8 ans (60).

Mertz *et al* ont également étudié l'impact du dosage de la procalcitonine (PCT) dans le bon usage antibiotique. En effet, la PCT est un marqueur précoce, sensible et spécifique des infections bactériennes et parasitaires graves (61). Elle permettrait également de distinguer les syndromes septiques des syndromes inflammatoires graves en réanimation (62). Ainsi, de nombreuses études ont étudié l'intérêt de la PCT en particulier lors de sepsis et d'infections respiratoires.

Une méta-analyse de 2013 (63) a ainsi évalué l'utilisation de la PCT chez des patients avec sepsis sévère grâce à un protocole thérapeutique guidé par les résultats de PCT, dans laquelle sept études randomisées contrôlées ont été incluses. La durée médiane de traitement antibiotique était significativement réduite dans le groupe PCT alors que la mortalité et la durée de séjour étaient inchangées ; un risque de biais modéré était noté par les auteurs.

Une étude randomisée contrôlée conduite dans un service de réanimation chirurgicale en Allemagne a montré une réduction significative de la durée de traitement (5,9 vs 7,9 jours) et de la durée de séjour dans le groupe PCT (64).

Une autre étude randomisée contrôlée conduite dans neuf services de réanimation au Danemark a quant à elle montré une durée de séjour et une durée de ventilation mécanique significativement élevées dans le groupe PCT, ainsi qu'une consommation antibiotique, en particulier pipéracilline-tazobactam et ciprofloxacine, augmentée (65).

Une étude randomisée contrôlée plus récente conduite dans 11 unités de réanimation australiennes a retrouvé une durée de traitement antibiotique similaire mais une consommation antibiotique totale significativement réduite dans le groupe PCT (66).

Enfin, une étude randomisée contrôlée conduite dans sept unités de réanimation en France a montré une hausse significative du nombre de jours sans antibiotiques dans le bras PCT (11,6 à 14,3 jours), sans différence en termes de mortalité, de durée de séjour en réanimation et d'hospitalisation, ou de nombre de jours sans ventilation mécanique (67).

Mertz *et al* (48) concluent que la PCT semble être un marqueur prometteur pour réduire l'usage des antibiotiques sans impacter négativement le devenir du patient. La majorité des études sont en faveur du bras PCT, mais une étude a identifié un impact négatif du dosage de la PCT sur la durée de séjour et le nombre de jours de ventilation mécanique (65). Cependant, certaines limites sont à prendre en compte : une hétérogénéité des protocoles étudiés (PCT pour initier un traitement antibiotique ou pour l'arrêter, ou pour les deux) et des populations étudiées (patients de réanimation médicale ou chirurgicale), ainsi qu'une variabilité des valeurs limites de PCT utilisées.

Les auteurs concluent que les interventions issues des programmes de bon usage des antibiotiques ont un impact positif sur la conformité de la prescription des antibiotiques, sur leur consommation et sur leurs coûts, mais qu'il n'y a pas de preuve évidente de leur effet sur le devenir clinique des patients et sur la résistance bactérienne. Les audits et feedbacks ont un impact positif sur l'usage des

antibiotiques dans les services de réanimation. Les formulaires de restriction et pré-autorisation peuvent être associés au phénomène de « squeezing the balloon », entraînant l'augmentation de l'utilisation des antibiotiques non restreints, ainsi que de la résistance à ces antibiotiques, si des mesures complémentaires ne sont pas mises en place. Les résultats des études suggèrent que les formations, les recommandations, les systèmes informatisés et les interventions combinées ont un impact positif sur l'adhésion des prescripteurs et sur l'utilisation des antibiotiques. L'utilisation de la PCT en réanimation semble avoir des résultats prometteurs en termes de réduction de la prescription antibiotique sans impacts cliniques négatifs pour les patients, mais les études identifiées présentaient une grande hétérogénéité, avec des protocoles très différents.

Une autre revue de la littérature a étudié l'impact de différentes stratégies d'amélioration de l'usage des antibiotiques en réanimation (68). Vingt-quatre études ont été incluses, dont 75% étaient de type avant-après non contrôlées (ainsi que 3 études randomisées contrôlées et 3 séries chronologiques interrompues). Six types d'interventions ont été étudiés : stratégies restrictives ou avec pré-autorisation (6 études), consultation par un infectiologue (5 études), mise en place de protocoles ou de guides pour désescalader l'antibiothérapie (2 études), guides d'antibioprophylaxie ou d'antibiothérapie en réanimation (2 études), réévaluation de l'antibiothérapie à un jour défini du traitement (3 études), et mise en place d'un logiciel d'aide à la prescription (6 études).

Toutes les études concernant les stratégies de restriction ou de pré-autorisation incluses dans cette revue ont montré une réduction significative de l'utilisation des antibiotiques cibles. En revanche, toutes les études restrictives ont rapporté une hausse compensatoire d'autres antibiotiques ayant un spectre d'activité similaire d'environ 200 à 300% : c'est le phénomène appelé « squeezing the balloon ».

Les études concernant la mise en place d'un logiciel d'aide à la prescription, la réévaluation antibiotique et les consultations par un infectiologue ont toutes montré une réduction de l'utilisation des antibiotiques parmi certaines classes, mais avec une hausse de l'utilisation d'autres classes ayant un spectre d'action similaire.

La conformité de la prescription antibiotique n'a été évaluée que dans cinq des 24 études incluses dans la revue, dont la plupart concernait la mise en place d'un logiciel d'aide à la prescription. Une étude randomisée a rapporté une amélioration de la conformité des prescriptions antibiotiques de six médecins réanimateurs utilisant un outil informatique d'aide à la prescription antibiotique ($p=0,006$) (69). Une autre étude a rapporté une réduction des alertes déclenchées par la prescription d'antibiotiques non sensibles au regard de l'antibiogramme ($p<0,01$) ou par un surdosage ($p<0,01$), et du nombre de jours moyen d'antibiothérapie surdosée ($p<0,002$), suite à l'utilisation d'un programme de gestion de l'antibiothérapie (70).

Les auteurs ont également étudié l'impact des différentes stratégies sur la durée de traitement. Une étude concernant la mise en place de consultations par un infectiologue a entraîné une réduction de la durée moyenne de l'antibiothérapie de 16,5 à 13,5 jours, mais cette réduction n'était pas significative (71). Un guide pour la réévaluation de l'antibiothérapie en cas de pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) a permis de réduire les durées de traitement de 8 à 6 jours ($p=0,001$) (72). De même, dans une autre étude, la mise en place d'un protocole de réévaluation à J3 a conduit à une réduction de la durée moyenne de l'antibiothérapie en réanimation de 14,1 à 11,9 jours ($p<0,001$) (73).

L'impact de ces stratégies sur la résistance bactérienne a été évaluée dans 13 des 24 études incluses. Deux études ont évalué l'impact d'une restriction de la ciprofloxacine : une réduction de la résistance à cet antibiotique chez *P. aeruginosa* a été constatée dans les deux études (74,75), alors qu'une réduction de la résistance chez *A. baumannii* et *K. pneumoniae* a été observée dans une seule étude (75).

D'autres études évaluant la restriction de céphalosporines (ceftazidime, C3G ou céfépime) ont documenté une réduction de la résistance à ces antibiotiques chez les entérobactéries et chez *P. aeruginosa*.

Les autres stratégies étudiées (réévaluation, désescalade, logiciel ou guides) ont également rapporté un effet bénéfique sur la résistance bactérienne : réduction des souches de *Klebsiella* productrices de BLSE ($p<0,001$) et de *Pseudomonas* résistant aux carbapénèmes ($p<0,05$) deux ans après la mise en place d'un protocole de réévaluation à J3 (73).

Une autre étude a également observé, trois ans après la mise en place d'un protocole de réévaluation à J3, J7 et J10, une réduction de l'ensemble des micro-organismes résistants (37 à 15% des infections nosocomiales, $p < 0,00001$), de SARM (61 à 13%, $p < 0,001$) et des entérobactéries résistantes à la ceftriaxone (37 à 13%, $p < 0,0001$), mais pas d'impact sur *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime ni sur les entérobactéries productrices de BLSE (76).

Une autre étude, évaluant l'impact à sept ans d'un logiciel d'aide à la prescription, était associé à une amélioration de la sensibilité aux carbapénèmes, aux aminosides et aux fluoroquinolones chez les entérobactéries et *Pseudomonas* (77).

Dans une autre étude évaluant l'impact de la désescalade de l'antibiothérapie chez des patients ayant une suspicion de PAVM, les patients du groupe intervention étaient moins à même de développer une infection à BMR que les patients du groupe contrôle (14 vs 38%, $p = 0,017$) (78).

Les auteurs ont également étudié l'impact clinique de ces stratégies, dont la plupart n'ont documenté aucune différence dans la fréquence des infections nosocomiales. La plupart des études ont également évalué l'impact sur la durée de séjour des patients : la majorité n'a pas observé de différence, tandis que six études ont rapporté une réduction de la durée de séjour associée à la mise en place de la stratégie étudiée. La plupart des études ont également évalué la mortalité, et n'ont pas constaté de différence.

Les auteurs de la revue concluent que malgré l'hétérogénéité des études et leur qualité méthodologique moyenne (la plupart étant des études avant-après non contrôlées limitées à un seul service de réanimation), des tendances se distinguent. En effet, la plupart de ces études s'accompagnent d'une réduction de l'utilisation des antibiotiques, ciblés ou dans la globalité. En revanche, les stratégies de restriction peuvent être associées au phénomène appelé « squeezing the balloon », qui consiste en l'augmentation compensatoire d'une classe antibiotique suite à la restriction d'une autre classe. De plus, après 6 mois, la plupart des interventions étaient associées à une réduction de la résistance bactérienne, mais les stratégies restrictives pouvaient être associées à une sensibilité diminuée aux antibiotiques non restreints. Les interventions actives (plus que les interventions passives) semblent donc être associées à des résultats plus favorables. Autre point important, les

stratégies visant à réduire l'utilisation des antibiotiques n'étaient pas associées à une hausse des taux d'infections nosocomiales, de la durée de séjour ou de la mortalité des patients de réanimation. Les auteurs recommandent donc de privilégier les interventions actives qui permettent de réduire l'utilisation des antibiotiques, les coûts, la durée de traitement, l'usage inapproprié et la résistance bactérienne, contrairement aux interventions passives (restrictives) qui sont souvent associées à une hausse de l'utilisation des antibiotiques non restreints et de la résistance bactérienne à ces antibiotiques non restreints.

Faezel *et al* (79) ont réalisé une méta-analyse afin d'étudier l'impact des stratégies de bon usage antibiotique sur l'incidence des infections à *C. difficile*, en incluant dans leur revue 16 études, de type quasi-expérimentales (séries chronologiques interrompues ou avant-après) ou observationnelles (cas-témoins). Huit articles étudiaient l'impact de stratégies restrictives (pré-autorisation,...), cinq étudiaient l'impact de stratégies persuasives (formation, revue des prescriptions, guides) et pour trois articles la méthodologie n'était pas claire. Les résultats de ces 16 études ont été regroupés dans un modèle à effets aléatoires. La qualité méthodologique de ces études était relativement faible.

L'impact des stratégies de bon usage des antibiotiques sur l'incidence des infections à *C. difficile* a été étudié, et a montré un effet protecteur (RR : 0,48 ; IC95% : 0,38-0,62), avec une réduction du risque d'infection à *C. difficile* de 52%.

Ensuite, les auteurs ont analysé indépendamment l'impact des stratégies restrictives et persuasives : les stratégies restrictives avaient un effet protecteur statistiquement significatif (RR : 0,46 ; IC95% : 0,38-0,56), contrairement aux stratégies persuasives.

Les auteurs ont enfin étudié l'impact de la restriction de différentes classes antibiotiques, et ont montré que la restriction des fluoroquinolones et des céphalosporines étaient efficaces pour prévenir la survenue d'infections à *C. difficile*.

Baysari *et al* (80) ont quant à eux évalué l'impact des divers outils informatiques (logiciels, applications mobiles...) mis en place pour améliorer la prescription

antibiotique à l'hôpital. Quarante-cinq articles ont été inclus dans cette revue. Les stratégies informatiques étudiées ont été regroupées en quatre grandes catégories : les logiciels d'aide à la décision / prescription, les outils d'aide à la décision intégrés au dossier médical informatisé ou à un logiciel de prescription pharmaceutique, les logiciels de validation / autorisation des antibiotiques, et les systèmes de surveillance. La qualité méthodologique des études était globalement faible, la plupart étant de type avant-après, peu intégraient un groupe contrôle, et seulement quatre études étaient randomisées.

Concernant les logiciels d'aide à la décision/prescription, la plupart (13/14) utilisaient des informations spécifiques au patient pour recommander l'antibiotique le plus approprié (ou la posologie) pour le patient. Cet outil était souvent associé à un support décisionnel de type recommandations ou guides. Une réduction statistiquement significative de l'utilisation des antibiotiques a été constatée suite à la mise en place de cet outil dans 4/6 études évaluant ce paramètre. Six des huit études ayant évalué l'amélioration de la prescription antibiotique ont observé un bénéfice significatif.

Concernant les outils d'aide à la décision intégrés au dossier médical informatique du patient ou au logiciel de prescription pharmaceutique, les systèmes étudiés allaient d'une simple indication à sélectionner parmi une liste d'indications pré remplies à une alerte informatique lors de posologies inappropriées. Dans toutes les études évaluant l'impact de ces outils, une réduction de la prescription antibiotique était constatée. Neuf études ont également évalué la conformité de la prescription antibiotique, et toutes sauf une ont constaté une amélioration de la prescription. Quatre études ont évalué l'impact de ces outils sur la durée de séjour des patients, et 2/4 ont observé une réduction statistiquement significative.

Concernant les logiciels de validation/autorisation des antibiotiques, cinq articles ont été inclus. Ces systèmes remplacent la demande d'autorisation pour l'utilisation d'un antibiotique par téléphone. Deux de ces études ont observé une réduction de l'utilisation des antibiotiques à large spectre, et trois études n'ont pas identifié de différence en termes de mortalité, de durée de séjour ou de taux d'infection, ces résultats pouvant être interprétés comme la preuve que ces outils n'ont pas d'impact clinique néfaste sur les patients.

Cinq études ont évalué l'impact des systèmes de surveillance permettant le suivi des résultats des analyses biologiques et microbiologiques en lien avec les prescriptions antibiotiques, et permettant ainsi d'identifier les patients recevant une antibiothérapie potentiellement inappropriée (durée, discordance entre molécule prescrite et résultats bactériologiques). Deux études ont évalué l'efficacité de ces systèmes en déterminant la proportion de non-conformités identifiées par le système qui ont conduit à une intervention par le pharmacien (en contactant le prescripteur), et dans les deux études, moins d'un tiers seulement des problèmes identifiés ont conduit à une intervention par un pharmacien. L'une de ces deux études était randomisée, et a toutefois montré une proportion d'interventions supérieure dans le groupe utilisant le système par rapport au groupe contrôle utilisant les méthodes de surveillance habituelles (16% vs 8%), tout en permettant d'épargner une heure de temps de travail aux pharmaciens par rapport aux méthodes habituelles. Une réduction significative du coût des antibiotiques, de la survenue d'effets indésirables, de la mortalité et la durée de séjour a également été observée dans au moins une de ces cinq études.

Les auteurs de la revue ont également réalisé une méta-analyse : quatorze articles évaluaient la conformité des prescriptions antibiotiques, et onze ont observé une amélioration statistiquement significative suite à la mise en place du système informatique étudié. Dix études ont pu être incluses dans la méta-analyse, dont six ayant observé une amélioration de la conformité. Ces interventions étaient associées à une amélioration de la prescription antibiotique, basé sur un modèle à effets aléatoires (RR : 1,49 ; IC95% : 1,23-1,81 ; $p < 0,0001$). En revanche, cela n'était pas retrouvé lorsque l'analyse prenait en compte seulement les sept études avec la meilleure qualité méthodologique. Treize articles ont évalué l'impact de ces interventions sur la mortalité des patients, dont dix ont pu être incluses dans la méta-analyse : celle-ci n'a pas retrouvé d'impact négatif de ces interventions sur la mortalité (RR : 0,91 ; IC95% : 0,82-1 ; $p = 0,06$). Treize articles ont évalué l'impact sur la durée de séjour, dont six ont pu être incluses dans la méta-analyse : aucune association entre ces interventions et la durée de séjour n'a été observée ($p = 0,3$).

Les auteurs concluent que toutes les études incluses dans cette revue ont montré le bénéfice des stratégies informatiques dans le bon usage des antibiotiques, même si les effets étaient modestes. L'impact aurait probablement été plus important si ces

systemes avaient été utilisés régulièrement par plus de prescripteurs ; en effet, plusieurs études ont rapporté une utilisation peu importante du système.

La revue de Pulcini *et al* (81) avait pour objectif d'évaluer l'impact des infectiologues sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Trente et un articles ont été inclus, dont sept étaient de bonne qualité méthodologique (études randomisées contrôlées, études avant-après contrôlées, études avant-après non contrôlées avec séries chronologiques interrompues).

Les interventions impliquant un infectiologue étaient associées à une amélioration significative de l'utilisation des antibiotiques dans presque toutes les études (dans deux études, la différence n'était pas significative, malgré une tendance, cela pouvant être dû à un manque de puissance statistique).

Les études évaluées ont permis de montrer qu'une consultation auprès d'un infectiologue pouvait être efficace pour réduire l'exposition des patients aux antibiotiques et pour améliorer la qualité de la prescription antibiotique, sans entraîner d'effets néfastes pour les patients. Certaines études ont même observé une réduction de la durée de séjour et de la mortalité, des coûts liés aux antibiotiques, et de la prévalence des BMR.

Les auteurs ont noté l'absence d'étude contrôlée ayant montré une corrélation entre le nombre d'infectiologues dans un pays et le niveau de consommation antibiotique et de résistance bactérienne à l'hôpital. En revanche, une étude a montré que l'Allemagne avait un usage plus prudent des antibiotiques qu'aux Etats-Unis, malgré une densité d'infectiologues plus faible (82).

Les auteurs ont également souligné que l'impact des infectiologues sur la prescription antibiotique dépend de plusieurs facteurs, dont des caractéristiques propres aux infectiologues (expérience dans le domaine du bon usage des antibiotiques, capacités de communication et d'enseignement), du prescripteur, de l'organisation du système de santé, et de la culture au sein de l'hôpital et de l'unité.

Les limites des interventions impliquant les infectiologues identifiées par les auteurs étaient la variabilité dans les pratiques de prescription antibiotique des infectiologues,

en particulier si ils ont été formés dans des établissements différents, et dans le cas d'infections ne faisant pas l'objet de recommandations ou d'absence de guides locaux. De plus, des conflits d'intérêt sont toujours possibles entre les prescripteurs, y compris les infectiologues, et l'industrie pharmaceutique.

Le développement des consultations par un infectiologue est très positif, mais ne doit pas se substituer à un programme de bon usage des antibiotiques, incluant une équipe pluridisciplinaire dédiée.

En effet, les auteurs ont identifié une étude réalisée aux Etats-Unis dans laquelle les coûts liés aux antibiotiques ont diminué significativement après la mise en place d'un programme de bon usage antibiotique, mais ont ré augmenté par la suite lors de l'arrêt de ce programme, même si les consultations par les infectiologues ont été renforcées et promouvaient un usage raisonné et approprié des antibiotiques (83).

Les auteurs ont aussi pointé le problème posé par les consultations informelles, réalisées par téléphone ou par mail, sans aucun contact direct avec le patient, qui sont très largement utilisées par les infectiologues.

Les auteurs ont identifié une étude américaine montrant que les consultations informelles représentaient une charge de travail importante, étaient complexes et avaient une plus-value importante (84).

Ces consultations ont également certains inconvénients, dont un risque plus élevé en termes de responsabilité juridique, et un risque potentiel d'échanger des informations incomplètes et inexactes.

Une autre étude a ainsi constaté des inexacitudes cliniques dans 39% des appels téléphoniques pour demande de validation reçus par l'équipe d'antibiologie (infectiologues juniors ou pharmaciens seniors) (85).

Ces informations cliniques inexactes, notamment celles concernant les résultats microbiologiques, étaient associées à un risque plus élevé d'antibiothérapie inappropriée recommandée par l'équipe d'antibiologie dans une autre étude (86).

Une autre étude menée en Finlande a observé un taux de mortalité à 90 jours plus élevé pour les patients ayant une bactériémie à *S. aureus* et faisant l'objet d'une consultation informelle que pour ceux bénéficiant d'une vraie consultation (OR 2,31)

(87). Cette même étude a également montré que le fait de réaliser une consultation informelle avait tout de même un bénéfice supérieur par rapport au fait de ne réaliser aucune consultation (OR 3,56).

Les auteurs préconisent une vérification par les infectiologues des informations importantes (notamment les résultats bactériologiques), conditionnant le choix de l'antibiothérapie la plus appropriée, à l'aide des dossiers médicaux informatisés qui sont de plus en plus présents au sein des hôpitaux.

Les auteurs se sont également intéressés à la différence d'impact que pouvait avoir un conseil en antibiothérapie donné par un infectiologue senior par rapport à un junior.

Une étude française a ainsi montré que les conseils en antibiothérapie étaient plus souvent suivis par les prescripteurs lorsqu'ils venaient des infectiologues seniors, malgré le fait que les conseils donnés par les internes étaient toujours supervisés par un senior (88).

Une autre étude française a également observé que l'avis des internes étaient souvent moins bien perçus que celui des infectiologues seniors par les prescripteurs, en particulier quand ces derniers étaient seniors (89).

Les auteurs de cette revue concluent que les infectiologues ont un rôle important pour le bon usage des antibiotiques à l'hôpital, et que leur impact est renforcé quand une équipe pluridisciplinaire est activement impliquée dans ce bon usage.

Le rôle du pharmacien a également été évalué dans plusieurs études, et a été identifié comme étant majeur dans les politiques de bon usage des antibiotiques au sein des établissements de santé. En revanche, aucune revue de la littérature sur le rôle de ce professionnel n'a été trouvée.

Une étude a comparé l'impact de recommandations établies dans le cadre d'une politique de bon usage des antibiotiques conduite par une équipe d'antibiologie comprenant un pharmacien à celles établies par des seuls infectiologues (90). Les recommandations établies par l'équipe d'antibiologie et appuyées par le pharmacien étaient plus efficaces, avec des résultats significativement meilleurs en termes de

conformité de la prescription antibiotique (87% vs 47%, $p < 0,001$), de taux de guérison (64% vs 42%, $p = 0,007$) et d'incidence d'échecs thérapeutiques (15% vs 28%, $p = 0,03$), sans différence en termes de coûts entre les deux stratégies.

D'autres études ont également retrouvé des bénéfices cliniques et économiques dans les politiques de bon usage des antibiotiques menées par les pharmaciens. Une étude a montré des taux de mortalité et des durées de séjour significativement réduites chez les patients hospitalisés dans des établissements ayant une politique de bon usage antibiotique menée par un pharmacien, par rapport aux établissements qui n'en avaient pas (91). Les effets indésirables (rénaux et auditifs) étaient également significativement réduits dans les établissements appliquant une politique de bon usage (concernant l'utilisation de la vancomycine et des aminosides), et les coûts étaient également significativement plus bas.

Des résultats similaires ont été retrouvés dans une autre étude, réalisée par les mêmes auteurs, axée sur l'antibioprophylaxie chirurgicale ; la présence d'un pharmacien était associée à une réduction de la mortalité, de la durée de séjour, des complications et des coûts (92).

Les conclusions principales des revues étudiées sont présentées dans le tableau 2.

TABLEAU 2 : PRINCIPALES CONCLUSIONS DES REVUES ETUDIEES

Auteurs Date	Objectifs	Nombre d'études incluses	Principales conclusions
Schuts <i>et al</i> 2016 (35)	Revue systématique et méta-analyse pour évaluer l'effet des programmes de bon usage des antibiotiques sur les patients en termes de devenir clinique, effets indésirables, coûts et résistance bactérienne (hôpitaux ou établissements de SLD)	145	Efficacité statistiquement significative montrée pour : antibiothérapie probabiliste en accord avec les recommandations, désescalade, switch IV-PO, dosages des concentrations plasmatiques, utilisation d'une liste d'antibiotiques restreints, consultation au lit du patient. Antibiothérapie probabiliste en accord avec les recommandations et désescalade associées à une réduction significative de la mortalité chez les patients (respectivement -35 et -56%)
Davey <i>et al</i> 2013 (39)	Evaluer l'efficacité des interventions qui, seules ou combinées, améliorent le bon usage des antibiotiques à l'hôpital, et évaluer l'impact de ces interventions sur l'incidence des BMR et des infections à <i>C. difficile</i> , ainsi que l'impact clinique pour les patients (hôpitaux – court séjour)	89	Les interventions visant à réduire la prescription excessive des antibiotiques peuvent permettre de limiter la résistance bactérienne ainsi que les infections nosocomiales, et les interventions visant à améliorer la prescription des antibiotiques peuvent avoir un impact clinique positif pour les patients. Amélioration médiane de la qualité de la prescription antibiotique de 17,7 à 42,3% suite aux interventions persuasives, et de 17,1 à 40,5% suite aux interventions restrictives. La méta-analyse suggère que les interventions restrictives sont plus efficaces à court terme (quand le besoin est urgent), mais que les interventions persuasives et restrictives sont aussi efficaces à plus long terme (à partir de 6 mois).
Davey <i>et al</i> 2017 (40)	Revue et méta-analyse dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité des interventions visant à améliorer la prescription des antibiotiques et évaluer les effets de deux types d'interventions : restriction et moyens. (hôpitaux – court séjour)	221	Les interventions restrictives et de moyens sont efficaces pour améliorer la conformité de la prescription antibiotique aux recommandations et pour réduire les durées de traitement (haut niveau de preuves). Une réduction de l'utilisation des antibiotiques n'aurait pas d'impact négatif en termes de mortalité chez les patients et réduirait la durée de séjour. Les mesures de moyens augmentent l'efficacité des interventions, y compris de celles incluant des mesures restrictives. Un feedback aux prescripteurs augmente l'efficacité des interventions mais est peu utilisé dans les études. Les interventions de bon usage des antibiotiques réussissent donc à réduire de façon sûre la surprescription des antibiotiques à l'hôpital.
Karanika <i>et al</i> 2016 (41)	Déterminer l'efficacité des programmes de bon usage des antibiotiques et leur effet sur des paramètres cliniques et économiques (hôpitaux)	26	Périodes pré- et post-intervention de 6 mois à 3 ans : réduction de 19,1% de la consommation totale d'antibiotiques (-39,5% dans les services de réanimation), réduction de l'utilisation des antibiotiques restreints de 26,6%, réduction de l'utilisation des antibiotiques à large spectre, du coût lié aux antibiotiques (-33,9%), et de la durée de séjour (-8,9%), réduction des infections liées à certaines bactéries résistantes (SARM, <i>P. aeruginosa</i> résistant à l'imipénème et <i>Klebsielle sp</i> producteur de BLSE). Ces améliorations n'étaient pas associées à des conséquences néfastes pour le patient.
Charani <i>et al</i> 2011 (42)	Revue systématique pour évaluer l'impact d'interventions ciblant les changements de comportements des prescripteurs sur le bon usage des antibiotiques (hôpitaux – court séjour)	10	Les études qualitatives ont montré l'influence de normes sociales, d'attitudes et de croyances sur les comportements en matière de prescription antibiotique (en particulier influence des seniors). Malgré cela, ces éléments ne sont généralement pas pris en considération lors de l'élaboration et de l'évaluation des interventions de bon usage.

Mertz <i>et al</i> 2015 (48)	Evaluer les différentes interventions de bon usage des antibiotiques mises en place en réanimation (services de réanimation)	28	Preuve de l'impact des interventions de bon usage des antibiotiques sur la conformité des prescriptions, l'utilisation et les coûts, mais pas de preuve évidente d'un effet clinique pour le patient ou d'un effet sur la résistance. Les interventions restrictives telles que formulaires de restriction ou pré-autorisation sont associées à un risque d'augmentation de l'utilisation d'autres classes antibiotiques et de leur résistance (« squeezing the balloon »). Les interventions étudiées (formation, recommandations, support informatisé, interventions combinées) ont montré leur efficacité sur la conformité des prescriptions et l'utilisation des antibiotiques.
Kaki <i>et al</i> 2011 (68)	Revue systématique pour évaluer les actions de bon usage des antibiotiques en réanimation (services de réanimation)	24	Les interventions étaient associées à une réduction de l'utilisation des antibiotiques, à une réduction des coûts liés aux antibiotiques, à une durée de traitement antibiotique raccourcie, à une baisse de l'utilisation inappropriée des antibiotiques et à moins d'effets indésirables. Les auteurs recommandent les interventions « actives », qui semblent associées à des résultats plus favorables que les interventions « passives » (« squeezing the balloon » provoqué par des interventions restrictives)
Feazel <i>et al</i> 2014 (79)	Revue systématique et méta-analyse pour évaluer l'effet des programmes de bon usage des antibiotiques sur le risque d'infection à <i>C. difficile</i> (hôpitaux)	16	Un effet significativement protecteur des programmes de bon usage des antibiotiques a été observé sur l'incidence des infections à <i>C. difficile</i> . En étudiant par type d'interventions, un effet protecteur statistiquement significatif a été montré pour les interventions restrictives, contrairement aux interventions persuasives.
Baysari <i>et al</i> 2016 (80)	Revue systématique et méta-analyse pour évaluer l'efficacité des systèmes informatisés sur le bon usage des antibiotiques (hôpitaux)	45	Les interventions utilisant des systèmes informatisés ont montré leur efficacité pour améliorer le bon usage des antibiotiques lorsqu'elles ont toutes été incluses dans la méta-analyse, mais lorsqu'on ne sélectionne que les interventions ayant une bonne qualité méthodologique, l'effet n'était plus statistiquement significatif. Les interventions n'avaient pas d'impact négatif sur la mortalité. Leur efficacité serait plus importante si ces systèmes informatisés étaient utilisés plus régulièrement par les prescripteurs.
Pulcini <i>et al</i> 2014 (81)	Evaluer l'impact des infectiologues sur la quantité et la qualité de la prescription des antibiotiques (hôpitaux – court séjour)	31	L'intervention d'un infectiologue était associée à une amélioration significative de la conformité de la prescription antibiotique et à une réduction de son utilisation. Malgré le rôle indéniable des infectiologues dans les programmes de bon usage des antibiotiques, ils ne se substituent pas pour autant à une équipe pluridisciplinaire d'antibiothérapie. L'efficacité de leur intervention dépend de facteurs humains et organisationnels : les consultations informelles (téléphone,...), largement utilisées, ont montré une efficacité moindre par rapport aux consultations au lit des patients (mais restent supérieures par rapport à pas de consultation par un infectiologue), les avis donnés par des infectiologues juniors sont moins bien pris en compte que ceux donnés par des infectiologues seniors.

CHAPITRE 3 : PRESENTATION DES TRAVAUX PERSONNELS

INTRODUCTION

1. AXE DE RECHERCHE

L'axe de recherche de cette thèse était la mise en place d'actions de bon usage antibiotique ou la réalisation d'audits permettant de définir des actions de bon usage dans différents types d'établissements de santé (centre hospitalier régional universitaire, hôpital local, cohorte de 259 établissements de santé français).

L'objectif était d'observer l'adhésion aux recommandations de bon usage des antibiotiques dans des établissements de santé à différentes échelles, afin d'identifier quelles mesures sont applicables et efficaces en fonction du type d'établissements, la finalité étant de proposer des mesures pratiques à mettre en place à l'échelle de la région pour améliorer l'utilisation des antibiotiques.

2. SUJET PRINCIPAL

Quatre études principales ont été réalisées, et ont fait l'objet d'articles publiés ou en cours de publication.

Etude 1 : évaluation prospective des prescriptions d'aminosides au CHRU de Besançon, réalisée en 2014 dans le cadre de l'enquête nationale AMI-SPA.

- **Muller A**, Leroy J, Patry I, Hénon T, Hocquet D, Chirouze C, Bertrand X. Appropriateness of aminoglycosides prescribing in a French university hospital. *Médecine Maladies Infectieuses*. 2016;46:308-313. (IF 2016 : 2.35)

Etude 2 : évaluation rétrospective de la conformité de l'antibioprophylaxie chirurgicale réalisée pour six spécialités chirurgicales au CHRU de Besançon pendant une période de quatre mois en 2013.

- **Muller A**, Leroy J, Hénon T, Patry I, Chirouze C, Bertrand X. Surgical antibiotic prophylaxis compliance in a university hospital. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*. 2015;34(5):289-94. (IF 2015: 0.84)

Etude 3 : évaluation de l'impact à long terme d'une politique de bon usage des antibiotiques ciblant l'épargne des fluoroquinolones dans un hôpital local (Morteau, Franche-Comté) sur les consommations de fluoroquinolones et la résistance bactérienne.

- **Muller A**, Romand K, Suplisson D, Nattero JF, Leroy J, Bertrand X. Impact of a long-term antibiotic stewardship program targeting fluoroquinolones in a French local hospital.
- Article soumis à *Médecine Maladies Infectieuses* et accepté le 24 octobre 2017 en version révisée (IF 2016 : 2.35)

Etude 4 : évolution des consommations de carbapénèmes au niveau national, pour une cohorte de 259 établissements entre 2009 et 2013, et étude des facteurs associés à une réduction de ces consommations.

- **Muller A**, Bertrand X, Rogues AM, Péfau M, Alfandari S, Gauzit R, Dumartin C, Gbaguidi-Haore H, on behalf of the ATB-RAISIN network steering committee. Higher third-generation cephalosporin prescription proportion is associated with lower probability of reducing carbapenem use: a nationwide study.
- Article soumis à *Antimicrobial Resistance and Infection Control* le 27 septembre 2017 (IF 2016 : 2.99)

Autre travail : participation au traitement des données de surveillance des consommations antibiotiques et des résistances bactériennes pour les établissements de santé de Bourgogne Franche-Comté dans le cadre de l'observatoire régional OSCAR. Participation à la rédaction de la deuxième édition du

« Bulletin d'OSCAR » rapportant les résultats de 2014, diffusé en mai 2016 à l'ensemble des établissements de santé de la région ayant participé à la surveillance et disponible sur le site internet du CPIAS Bourgogne Franche-Comté.

3. TRAVAUX ANNEXES

Réalisation d'une étude prospective sur les facteurs de risque associés à la colonisation ou à l'infection par un clone particulier d' *E. coli* producteur de BLSE, le clone ST131, conduite pendant deux ans (2015 - 2016) au CHRU de Besançon. Cette étude a fait l'objet d'un mémoire de DES et d'une communication affichée dans un congrès national. Un article sera prochainement soumis.

- RICA I 2016 : **Muller A**, Gbaguidi-Haoré H, Sauget M, Cholley P, Bertrand X. Facteurs de risque associés à *Escherichia coli* ST131 producteur de BLSE.
- Mémoire de DES Innovation Pharmaceutique et Recherche tenant lieu de Thèse d'Exercice de Docteur en Pharmacie : Facteurs de risque associés à *Escherichia coli* ST131 producteur de β -lactamase à spectre étendu : résultats d'une étude clinique au CHRU de Besançon.

Participation à une revue de la littérature sur les bactéries multi-résistantes dans les eaux usées issues des hôpitaux publiée en 2016.

- Hocquet D, **Muller A**, Bertrand X. What happens in hospitals does not stay in hospitals: Antibiotic-resistant bacteria in hospital wastewater systems. J Hosp Infect. 2016;93(4):395-402. (IF 2016: 3.12)

Rédaction d'un article sur deux épidémies à SARM survenues dans le service de néonatalogie du CHRU de Besançon, publié dans Hygiènes en 2017.

- **Muller A**, Anxionnat R, Bertrand X. Epidémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline en néonatalogie au CHRU de Besançon. Hygiènes 2017;3:87-90.

ETUDE 1 : CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS D'AMINOSIDES DANS UN CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE FRANÇAIS

Les aminosides sont une classe d'antibiotiques d'intérêt considérable dans le traitement des infections graves, dont la prescription est encadrée par des recommandations nationales claires et précises diffusées en mars 2011 par la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et l'ANSM (93).

Malgré la présence de ces recommandations, la prescription de ces antibiotiques n'est pas toujours optimale, ce qui a conduit à l'émergence de résistances de plus en plus fréquentes, notamment chez les BMR.

L'enquête AMI-SPA 2013 a été mise en place par la SPILF et l'ONERBA afin d'évaluer l'application des recommandations nationales mises à jour en 2011. Le CHRU de Besançon participant à cette enquête, nous avons souhaité utiliser ces résultats pour faire le point sur la qualité des prescriptions d'aminosides dans notre établissement.

1. RESULTATS DE L'ETUDE

Pendant une période d'étude de 20 jours, 68 prescriptions consécutives d'aminosides ont été incluses. L'âge moyen des patients traités était de 55 ans, et le délai moyen entre l'hospitalisation du patient et l'administration de la première injection d'aminosides était d'un jour. Pour 85% des patients, l'aminoside était administré dans le cadre d'une antibiothérapie probabiliste, et était prescrit principalement pour des infections respiratoires, digestives, urinaires et pour des neutropénies fébriles. Dans 100% des cas, l'aminoside était prescrit en association avec un antibiotique d'une autre classe (une bêta-lactamine dans 94% des cas).

La prescription d'aminosides était justifiée dans presque toutes les prescriptions sauf trois.

La durée de traitement était conforme dans 63/68 prescriptions (c'est-à-dire inférieure à 5 jours, ou supérieure à 5 jours pour certaines indications particulières).

La posologie n'était correcte que pour 60% des patients (40/67, pour un patient le poids n'était pas disponible, et la posologie n'a donc pas pu être évaluée), et une posologie incorrecte impliquait toujours un sous-dosage, en particulier pour les patients insuffisants rénaux (11/17 patients présentant une défaillance rénale ont reçu des doses insuffisantes d'aminosides).

La fréquence d'administration était correcte dans 92,6% des cas, en une unique injection par jour.

Le mode d'administration était approprié dans 84% des cas (perfusion intraveineuse sur 30 minutes).

Vingt-trois patients ont bénéficié d'au moins un dosage des concentrations plasmatiques, pour un seul de ces patients il s'agissait d'un dosage du pic plasmatique. Pour 12 patients sur les 22 ayant eu un dosage de la concentration résiduelle, ce dosage était réellement indiqué (54,5%). En revanche, six patients sur les 46 n'ayant eu aucun dosage auraient dû bénéficier d'au moins un dosage des concentrations résiduelles. La conformité globale pour le suivi des concentrations plasmatiques résiduelles était de 76,5%.

La conformité globale des prescriptions d'aminosides évaluées était de 47,8%.

2. DISCUSSION

Les recommandations de bon usage des aminosides sont globalement bien connues des prescripteurs au CHRU de Besançon.

En effet, l'indication, l'administration en association à un autre antibiotique, la durée courte de traitement, la fréquence d'administration en une injection quotidienne unique, et l'administration en perfusion intraveineuse de 30 minutes atteignaient au minimum un taux de conformité de 84%.

En revanche, nous avons observé de nombreuses non-conformités concernant la posologie, avec une tendance au sous-dosage, en particulier pour les patients insuffisants rénaux. La toxicité des aminosides étant bien connue des prescripteurs, nous avons interprété cet écart aux recommandations comme une crainte des prescripteurs au regard du risque de survenue d'effets indésirables chez les patients.

Des non-conformités ont également été constatées pour le suivi des concentrations plasmatiques. En effet, l'administration d'aminosides peut nécessiter deux types de dosages plasmatiques : un dosage du pic plasmatique, réalisé à la fin de la première perfusion, afin d'évaluer l'efficacité (les aminosides étant des antibiotiques concentration-dépendants), et un dosage de la concentration résiduelle, réalisé juste avant la perfusion suivante, afin d'évaluer la toxicité chez les patients insuffisants rénaux ou ayant une durée de traitement supérieure à cinq jours. Dans notre étude, le dosage du pic plasmatique n'a été réalisé que pour un seul patient, alors qu'au regard des recommandations, ce dosage était conseillé chez 25 patients. Un dosage de la concentration résiduelle a été réalisé chez 12 des 18 patients pour qui ce dosage était recommandé. A l'inverse, 10 patients ont bénéficié d'un dosage de la concentration résiduelle alors qu'ils étaient traités pour une durée inférieure à 5 jours et avaient une clairance de la créatinine supérieure à 30mL/min. Là encore, la crainte de la toxicité des aminosides semble influencer la réalisation des dosages plasmatiques, puisque les prescripteurs surveillent beaucoup plus les concentrations résiduelles que les concentrations du pic plasmatique.

Les résultats de l'enquête nationale ont été présentés aux Journées Nationales d'Infectiologie en 2014, et concordent avec les résultats de notre établissement (94).

Cette étude a montré que les aminosides sont des antibiotiques relativement bien utilisés dans notre CHRU, mais que leur usage pourrait être encore amélioré, notamment en ce qui concerne la posologie (souvent trop basse) et le suivi des concentrations plasmatiques. Ces deux critères subissent très probablement l'influence de la crainte des prescripteurs au regard de la toxicité des aminosides. Une information présentant les résultats et ciblant les deux principales non-conformités et l'importance d'administrer au patient une concentration d'antibiotique efficace a été réalisée aux prescripteurs de notre CHRU suite à cette étude.



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

**Médecine et
maladies infectieuses**

Médecine et maladies infectieuses 46 (2016) 308–313

Original article

Appropriateness of aminoglycoside prescriptions in a French university hospital

Conformité des prescriptions d'aminosides dans un centre hospitalier universitaire français

A. Muller^{a,*}, J. Leroy^b, I. Patry^c, T. Hénon^d, D. Hocquet^a, C. Chirouze^b, X. Bertrand^a

^a Centre Hospitalier Régional Universitaire, Université de Franche-Comté, UMR 6249 Chrono-environnement, Service d'Hygiène Hospitalière, Besançon, France

^b Centre Hospitalier Régional Universitaire, Université de Franche-Comté, UMR 6249 Chrono-environnement, Service de Maladies Infectieuses, Besançon, France

^c Centre Hospitalier Régional Universitaire, Service de Bactériologie, Besançon, France

^d Centre Hospitalier Régional Universitaire, Pharmacie centrale, Besançon, France

Received 17 February 2015; received in revised form 26 January 2016; accepted 20 April 2016

Available online 24 May 2016

Abstract

Introduction. – Aminoglycosides are a major class of antibiotics. Their use is particularly interesting in the treatment of severe infections but their toxicity is well known. They are mostly prescribed combined with other agents and as first-line treatments. We aimed to assess the appropriateness of aminoglycoside prescriptions in a French university hospital on the basis of the latest French recommendations published in 2011.

Method. – We conducted a prospective study between January 17th and February 4th, 2014 to assess prescription modalities of aminoglycosides on the basis of the following criteria: indication, duration of treatment, dosing schedule, administration modalities, and drug level monitoring. Prescriptions were then compared to the 2011 national guidelines.

Results. – A total of 68 consecutive prescriptions were analyzed and only 47.8% complied with guidelines. Most physicians complied with recommendations, particularly with the indication for severe infections (95.6%), the administration of a single daily dose (92.6%), and the slow intravenous infusion (30 minutes) administration (84%). However, physicians tended to prescribe lower doses than recommended (40.3%), especially to patients presenting with renal insufficiency, and drug level monitoring was not optimal.

Conclusion. – Although new and accurate national recommendations were recently published, aminoglycoside prescription is still not optimal, in particular for dosing and plasma concentration monitoring.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Aminoglycosides; Antibiotic stewardship

Résumé

Introduction. – Les aminosides sont une classe majeure d'antibiotiques, d'intérêt considérable dans le traitement des infections sévères, mais à la toxicité bien connue. Ils sont le plus souvent utilisés en association et en début de traitement. Le but de ce travail était d'évaluer le bon usage des aminosides dans un centre hospitalier universitaire par rapport aux dernières recommandations françaises diffusées en 2011.

Méthode. – Enquête prospective, réalisée entre le 17 janvier et le 4 février 2014, évaluant les modalités de prescription des aminosides à l'aide des critères suivants : indication, durée de traitement, posologie, fréquence et mode d'administration, et dosages des concentrations plasmatiques. Les prescriptions étaient comparées au référentiel national de 2011.

Résultats. – Sur les 68 prescriptions consécutives analysées, seulement 47,8 % étaient entièrement conformes. La plupart des recommandations étaient respectées par les prescripteurs, notamment l'indication limitée aux infections sévères (95,6 %), l'administration en dose unique journalière (92,6 %) et en perfusion intraveineuse lente de 30 minutes (84 %). En revanche, les cliniciens ont tendance à prescrire des posologies plus faibles que celles recommandées (40,3 %), en particulier aux patients insuffisants rénaux, et le dosage des concentrations plasmatiques n'est pas optimal.

* Corresponding author. Centre Hospitalier Universitaire, Service d'Hygiène Hospitalière, 3, boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex, France.

E-mail address: a3muller@chu-besancon.fr (A. Muller).

Conclusion. – Malgré la diffusion de nouvelles recommandations précises, les aminosides ne sont toujours pas prescrits de manière optimale, notamment en ce qui concerne la posologie et le suivi des concentrations plasmatiques.
© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Aminoglycosides ; Bon usage des antibiotiques

1. Introduction

Aminoglycosides are a major class of antibiotics due to their fast and broad-spectrum bactericidal activity. Their use is particularly interesting in the treatment of severe infections, notably those caused by Gram-negative bacilli, *Staphylococcus*, and *Enterococcus*. Their PK/PD features and their low therapeutic index justify the strict compliance with prescription and monitoring recommendations to maximize their efficacy and limit their toxicity [1]. The multidrug-resistant bacteria (MDRB) observed in Europe are very often resistant to aminoglycosides. Antibiotic pressure by aminoglycosides can select MDRB and favor their spread. Hence, controlling MDRB from spreading requires the surveillance of antibiotic consumptions and the assessment of prescription quality [2,3]. Such measures are particularly needed in France as the country's antibiotic consumption is one of the highest in Europe [3,4]. Given that the inappropriate use of antibiotics is one of the major reasons for the spread of MDRB, implementing an antibiotic stewardship is one of the priority actions in the control of resistance [5–7]. In this context, French national recommendations have been updated in March 2011 to improve the use of aminoglycosides [8].

We aimed to assess the appropriateness of aminoglycoside prescriptions in the treatment of infections as compared with national guidelines in a French regional university hospital. This evaluation was part of the French national study AMISPA managed by the French infectious diseases society (French acronym SPILF) and the French National Observatory for Epidemiology of Bacterial Resistance to Antibiotics (ONERBA) [9].

2. Method

The study was conducted in the regional university hospital of Besançon, a 1200-bed facility offering the full range of medical and surgical specialties. We conducted a prospective observational study during 20 days (January 17th–February 4th, 2014) in all hospitalization wards, with the exception of the day-care units. We only took into consideration prescriptions of injectable aminoglycosides. Aminoglycosides used for prophylaxis were excluded. Amikacin, gentamicin, and tobramycin were the three aminoglycosides available in our hospital at the time of the study. We included all patients who received one or more aminoglycoside injection during the study period. We only considered the first prescription when a patient received multiple aminoglycoside treatments. The daily list of patients treated with aminoglycosides was obtained from the prescription database. The patients' medical record, nursing record, prescription

software, and biological results provided us with data to fill in the SPILF and ONERBA questionnaires [10].

The analysis of prescriptions was performed by comparison with the French national recommendations published in March 2011 [8].

The proper use of aminoglycosides was assessed by a group of experts including pharmacists, infectious disease specialists, and biologists in light of the criteria detailed in Table 1 (i.e., suitability of the indication, duration of treatment, dose, frequency of administration, administration mode, and drug level monitoring).

We assessed every criterion one at a time. We then assessed the overall compliance using an algorithm modified from Gyssens et al. [11] on the basis of all the above-mentioned criteria, with the exception of drug level monitoring. Each criterion was analyzed one after the other, and when the prescription under review did not comply with one of the criteria, the prescription was assigned to the corresponding non-compliance class (class V: inappropriate indication for an aminoglycoside; class IV: inappropriate duration of treatment; class III: inappropriate dose; class II: inappropriate frequency of administration; class I: inappropriate route of administration). When a prescription was not assigned to any of the classes listed above, it was considered compliant with the recommendations. Non-compliance with at least one criterion resulted in the non-conformity of the prescription.

3. Results

We included 68 consecutive prescriptions, corresponding to 68 patients. Overall, 40 patients were men (sex ratio 1.43) and median age was 55.5 years (0–91 years). The median time between hospitalization and the first aminoglycoside administration was one day (0–140 days). Overall, 49% of patients (33/68) had already been hospitalized and 31% (21/68) had received an antibiotic therapy within three months prior to the hospitalization under study; 44% (30/68) had received antibiotics between their admission and the first aminoglycoside injection.

Treatments were mostly empirical (85%) and 10 patients (15%) had documented bacteriological results, of which eight single-bacterium infections and two polymicrobial infections (Table 2).

Aminoglycosides were mainly prescribed for the treatment of pulmonary infections, digestive infections, urinary tract infections, and febrile neutropenia. They were always prescribed in combination with at least one other antibiotic from another class, with a beta-lactam in 94% of cases (Table 2).

Table 1
Recommendations and rate of compliance for each analyzed criterion.
Recommandations et taux de conformité pour chaque critère étudié.

Criteria	Considered appropriate when	Compliance % (n)
Indication	Limited to severe infections or infections in high-risk patients	95.6% (65)
Duration of treatment	Limited to 5 days Exceptions: endocarditis, bone and joint infection, patients presenting with cystic fibrosis	92.6% (63)
Daily dose ^a	Amikacin: 15–30 mg/kg Gentamicin: 3–8 mg/kg Tobramycin: 3–8 mg/kg	59.7% (40 ^b)
Frequency of administration	Single daily dose (SDD) Exceptions: 2 injections a day for some patients presenting with endocarditis	92.6% (63)
Administration mode	Slow intravenous infusion (30 minutes)	84% (57)
Drug level monitoring	Peak concentrations: recommended after the first injection for all severe patients, especially if modifications of pharmacokinetics parameters are expected (septic shock, febrile neutropenia, cystic fibrosis, patients hospitalized in the ICU, etc.) Trough concentrations: only if treatment duration > 5 days and/or in case of renal impairment (Cl < 30 mL/min)	61.8% (42) 76.5% (52)

^a In case of renal failure, the dose of the first injection has to be the same as the one administered to a patient with a normal renal function. If more than one injection is needed, they have to be administered with the same dose as the first injection; only the interval between injections has to be adapted to the creatinine clearance according to the results of the trough concentration monitoring.

^b One patient missing (weight-related data not available).

The prescription of aminoglycosides was justified in 95.6% of cases (65 out of 68 prescriptions). Inappropriate prescriptions were observed for *Neisseria meningitidis* meningitis, ethmoiditis, and *Stenotrophomonas maltophilia* infection. Table 3 details the indications for aminoglycoside prescriptions. With regards to empirical treatments, aminoglycosides were mostly prescribed

Table 2
Study population characteristics (n = 68).
Caractéristiques de la population à l'étude (n = 68).

Characteristics	n (%)
<i>Patient distribution by ward</i>	
Medicine	20 (29.4)
Intensive care unit (adult patients)	15 (22.1)
Surgery	14 (20.6)
Hematology	10 (14.7)
Pediatrics	6 (8.8)
Oncology	2 (2.9)
Neonatal intensive care unit	1 (1.5)
<i>Bacteriology of documented infections (n = 10)</i>	
Samples with one identified bacterium	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Staphylococcus warneri</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Streptococcus salivarius</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	2
Samples with several identified bacteria	2
<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>S. aureus</i>	1
<i>Infection site</i>	
Pulmonary	14 (20.6)
Febrile neutropenia	11 (16.2)
Digestive	10 (14.7)
Urinary tract	8 (11.7)
Bone and joint	5 (7.4)
Catheter-related infection	4 (5.9)
Infective endocarditis	3 (4.4)
Mediastinitis	3 (4.4)
Suspicion of maternal-fetal infection	3 (4.4)
Skin or soft tissue infection	2 (2.9)
ENT infections	1 (1.5)
Central nervous system	1 (1.5)
Unknown	3 (4.4)
<i>Associated antibiotics</i>	
Beta-lactams	64 (94)
Piperacillin + tazobactam	25 (37)
Third-generation cephalosporins	19 (28)
Penicillins A (± clavulanic acid)	9 (13)
Carbapenems	6 (9)
Aztreonam	3 (4)
Penicillins M	2 (3)
Glycopeptides	18 (26)
Fluoroquinolones	2 (3)
Other	12 (18)

ENT: Ear, nose, and throat.

for high-risk infections (20.7%), for suspicion of *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter* infections (20.7%), to high-risk patients (13.8%), or for septic shocks (8.6%). With regards to documented infections, prescriptions were mainly made for bacteremia (50%) and systemic infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (20%).

Amikacin was most frequently prescribed (69%). Patients presenting with febrile neutropenia and urinary tract infection were always treated with amikacin. Gentamicin was prescribed to 28% of patients (n = 19) and was the chosen

Table 3
Indications of the prescribed aminoglycoside treatments.
Indications des traitements par aminosides prescrits.

Indications	n (%)
Empirical (n = 58)	
Empirical treatment for high-risk infections	12 (20.7)
Late nosocomial infection, device-related or foreign body-related infection	
Suspected <i>P. aeruginosa</i> or <i>Acinetobacter</i> infections	12 (20.7)
Patients presenting with risk factors	8 (13.8)
Immunosuppressed with severe sepsis and without febrile neutropenia, newborns, cystic fibrosis	
Septic shock	5 (8.6)
Acute pyelonephritis	4 (6.9)
Suspicion of infective endocarditis	2 (3.5)
Community-acquired peritonitis	2 (3.5)
Acute pyelonephritis and risk of third-generation cephalosporin resistance	1 (1.7)
Febrile neutropenia with severe sepsis	1 (1.7)
Other	5 (8.6)
Unknown	6 (10.3)
Documented (n = 10)	
Bacteremia with an identified site of infection	5 (50)
Infection related to an extended-spectrum beta-lactamase-producing <i>Enterobacteriaceae</i>	2 (20)
Infective endocarditis	1 (10)
<i>Acinetobacter</i> infection	1 (10)
Other	1 (10)

molecule for the three patients presenting with endocarditis (one 48-hour empirical prescription discontinued when the bacteriological results identified *Staphylococcus aureus*; a second empirical prescription continued after the identification of *S. aureus* for a total duration of 15 days; and a 14-day documented prescription for a *Streptococcus salivarius* endocarditis). All other types of infection were treated with either amikacin or gentamicin. Tobramycin was only prescribed to two patients presenting with severe pulmonary infection and cystic fibrosis.

Treatment duration was appropriate in 92.6% of cases (63/68). Treatment duration was ≤ 5 days for 59 patients. Four patients received an adequate treatment duration for > 5 days (two cystic fibrosis patients treated for 15 days and two patients presenting with endocarditis treated for 14 days). Five patients received an excessive treatment duration: two patients treated for six days (septic shock and febrile neutropenia), two patients treated for seven days (mediastinitis and febrile neutropenia), and one patient treated for 12 days (*Staphylococcus warneri* bacteremia).

Doses could be evaluated in all patients but one, whose weight was unavailable. Overall, 75% of patients (51/68) had normal renal function (creatinine clearance > 60 mL/min) and 17 patients presented with an impaired renal function, of which nine had severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min). Doses were appropriate for 59.7% of prescriptions (40/67). Incorrect dosing always involved underdosing, including for two premature infants and 11 patients presenting with impaired renal function. The median amikacin dose was 15.15 mg/kg (5.6–30 mg/kg) and

the median gentamicin dose was 3 mg/kg (1–7.95 mg/kg). The two patients treated with tobramycin received a dose of 7.5 mg/kg.

The frequency of administration was appropriate for 92.6% of patients (63/68) as they received a single daily dose of aminoglycoside. Three patients inappropriately received several injections a day. In addition, the interval between injections was inappropriate in two premature infants for whom the dosage and the frequency of administration depended on the child's post-conceptual age.

The route of administration was appropriate in 84% of cases (57/68 patients), with a 30-minute intravenous infusion. Eight patients received a 60-minute infusion and three patients received intramuscular aminoglycosides.

At least one dosage of aminoglycoside serum concentration was performed in 23 patients. Trough concentration, which foresees treatment toxicity, was assessed for 22 patients and peak concentration, which evaluates its efficacy, was assessed for one patient. Of patients in whom the trough concentration was assessed, 12 (54.5%) were properly monitored (seven patients with a creatinine clearance < 30 mL/min and five patients with a treatment duration longer than five days). A total of 46 patients did not have any drug monitoring performed and six of them should have been monitored with at least one trough concentration as they received a treatment for > 5 days or as they had a low creatinine clearance (< 30 mL/min). The overall compliance of the trough concentration monitoring was 76.5% (52/68).

The overall compliance was assessed for all patients but one, for whom weight-related data was missing. Aminoglycoside prescriptions complied with all the studied criteria in only 47.8% of cases (32/67).

4. Discussion

Our study results indicate that aminoglycoside prescriptions in our hospital is still not optimal and that physicians are still not entirely aware of the national recommendations as the overall prescription compliance only reached 47.8%. This issue is yet more significant as aminoglycosides are the only antibiotic class for which accurate recommendations exist in terms of prescription modalities.

The major issue observed in our study was an insufficient dosing, especially for patients presenting with impaired renal function. This non-compliance criterion is problematic as it raises issues related to PK/PD optimization and to the lack of treatment efficacy because of the administration of insufficient doses. However, the relationship between their efficacy and their dose-dependent mechanism of action is well known to physicians. The administration of adequate doses is crucial for treatment efficacy as well as for avoiding the emergence of bacterial resistance. Underdosing is probably due to the physicians' fear of the well-known toxicity of these antibiotics, especially on the renal function. The insufficient aminoglycoside doses observed in other French hospitals also support this hypothesis. The relative novelty of the latest recommendations and their contradictions

with the widely used Summary of Product Characteristics, recommending dose adjustment for patients presenting with impaired renal function, could also explain this observation.

Drug level monitoring could also be improved. Peak concentrations are hardly ever assessed while they allow for evaluating treatment efficacy. Only one peak concentration was assessed in this study, on the third day of treatment, too late according to guidelines (Table 1). A peak concentration could have been useful for 25 of our patients. Peak concentration determination is strongly recommended for high-risk patients, in particular those for whom pharmacokinetics modifications are expected (Table 1).

With regards to the remaining criteria (single daily dose, short duration of treatment, administration of a 30-minute intravenous infusion, and indications), prescriptions mostly complied with national recommendations.

Interestingly, the main indicators of antimicrobial quality prescription are globally more respected than in other antimicrobial classes such as beta-lactams, fluoroquinolones, and glycopeptides in France [12–15]. Aminoglycosides accounted for 12 defined daily doses per 1000 patient-days in 2013 in French hospitals, which corresponded to only 2.8% of the overall hospital antibiotic use [16].

The high proportion of empirical prescriptions (85%) is related to the infection severity. Hence, physicians cannot wait for bacteriological results to prescribe narrower-spectrum antibiotics. Instead, they combine antibiotics, among which aminoglycosides, to obtain a fast-acting and broad-spectrum antibacterial activity.

Studies evaluating the appropriateness of aminoglycoside prescriptions are scarce. Most publications focused on drug level monitoring or on a proper use of several classes of antibiotics. A study conducted in a pediatric hospital reported similar results as ours with most criteria complying with recommendations (indication, single daily dose, slow intravenous infusion) but with a suboptimal drug level monitoring [17]. Another study conducted a decade ago in a French university hospital showed that the use of aminoglycosides was frequently associated with excessive treatment duration despite the positive impact of an antimicrobial stewardship team [18]. Our results highlight that this aspect has been improved over the last decade.

5. Conclusion

Although better prescribed than other antimicrobial classes, aminoglycosides are still not optimally used in our hospital. Indeed, the overall prescription compliance (47%) is still suboptimal despite national recommendations. Interventions to improve the use of aminoglycosides should focus on recommended doses for patients presenting with an impaired renal function and on treatment monitoring.

Author contributions

AM collected data and performed the data analysis.

AM, TH, JL, IP, CC, and XB performed the prescription evaluation.

AM, DH, and XB wrote the article.

CC, JL, IP, and TH reviewed the article.

Funding

The authors did not receive any funding.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Gauzit R. Actualités en antibiothérapie – aminosides toujours et encore : bon usage et suivi thérapeutique. *Reanimation* 2011;20:290–8.
- [2] European Centre for Disease Prevention Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013.
- [3] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012; 2013 [Available at <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2012-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information> (Accessed on February 3rd, 2015)].
- [4] European Centre for Disease Prevention Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2014.
- [5] Guillemot D, Leclercq R. Impact de l'exposition des populations sur le risque de résistance bactérienne. *Med Mal Infect* 2005;35(3):212–20.
- [6] Henriot L, Guillemot D. Pharmaco-épidémiologie des résistances, consommation des antibiotiques. *Med Mal Infect* 2000;30(3):160–3.
- [7] Ministère de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011–2016; 2011 [Available at http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf (Accessed on February 3rd, 2015)].
- [8] AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine; 2011 [Available at http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2011-afssaps_SPILF-MAP_Aminosides_Argumentaire.pdf (Accessed on February 3rd, 2015)].
- [9] SPILF, ONERBA. Enquête sur l'utilisation des aminosides 2013–2014 – manuel de l'investigateur; 2013 [Available at http://www.onerba.org/IMG/pdf/AMLSPA_manuel_investigateur_20131114.pdf (Accessed on February 3rd, 2015)].
- [10] SPILF, ONERBA. Enquête sur l'utilisation des aminosides 2013–2014 – questionnaires; 2013 [Available at <http://www.onerba.org/IMG/pdf/AMI-SPA-QUEST-20131115.pdf> (Accessed on February 3rd, 2015)].
- [11] Gyssens IC, Van Den Broek PJ, Kullberg BJ, Hekster y, Van Der Meer JW. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. *J Antimicrob Chemother* 1992;30(5):724–7.
- [12] Jary F, Kaiser JD, Henon T, Leroy J, Patry I, Blasco G, et al. Appropriate use of carbapenems in the Besançon university hospital. *Med Mal Infect* 2012;42:510–6.
- [13] Leroy J, Patry I, Faure C, Ariskina E, Gaume JP, Hénon T, et al. Audit régional de l'usage des fluoroquinolones à l'hôpital et en ville : y a-t-il une surconsommation de ces antibiotiques ? *Pathol Biol* 2011;59:103–7.
- [14] Raymond S, Bourdelin M, Becker M, Hénon T, Patry I, Leroy J, et al. Antibiothérapie chez le sujet âgé : impact d'une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles. *Med Mal Infect* 2011;41(6):330–5.
- [15] Doco-Lecompte T, Demore B, Hénard S, Rugho L, Burty C, Rondelot G, et al. Relevance of fluoroquinolone use in hospitals in the Lorraine region of France before and after corrective measures: an investigation by the Antibiolor network. *Sc J Infect Dis* 2012;44(2):86–92.

- [16] Surveillance de la consommation des antibiotiques ATB-Raisin – synthèse des données 2012. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2014 [Available at <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2014/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-Reseau-ATB-Raisin-Resultats-2012> (Accessed on February 3rd, 2015)].
- [17] Micard S, Bloch J, Aujard Y, Bingen E, Jacqz-Aigrain E, Brion F. Evaluation de l'utilisation des aminosides dans un hôpital pédiatrique. *Arch Pediatr* 2001;8:937–43.
- [18] Zahar JR, Rioux C, Girou E, Hulin A, Sauve C, Bernier-Combes A, et al. Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:651–6.

ETUDE 2 : CONFORMITE DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE CHIRURGICALE DANS UN CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

L'antibioprophylaxie chirurgicale (ATBP) est une des mesures efficaces pour réduire le risque de survenue d'infections du site opératoire (ISO).

L'ATBP est très codifiée, avec des recommandations claires pour la majorité des interventions de chaque spécialité chirurgicale émises par la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) et réactualisées en 2010 (95).

Malgré cela, de nombreuses études ont retrouvé un taux de non-conformité élevé dans la prescription de l'ATBP. Ces prescriptions d'ATBP inappropriées peuvent augmenter le risque de survenue d'une ISO, mais également contribuent à l'émergence et à la diffusion de souches bactériennes résistantes.

Nous avons voulu évaluer la qualité de l'ATBP au CHRU de Besançon, en sélectionnant toutes les interventions prioritaires selon le réseau ISO-RAISIN (96) de certaines spécialités chirurgicales (chirurgie thoracique et cardiovasculaire, chirurgie orthopédique et traumatologique, neurochirurgie, chirurgie digestive, chirurgie gynécologique-obstétrique et urologie) et nécessitant une ATBP selon les recommandations de la SFAR (95) réalisées entre le 1^{er} janvier et le 30 avril 2013.

1. RESULTATS DE L'ETUDE

1312 interventions chirurgicales pour lesquelles une ATBP a été administrée ont été incluses.

Le score ASA était supérieur ou égal à 3 dans 43% des interventions pour lesquelles il était renseigné (570 interventions), et dans 74% des interventions de chirurgie thoracique et cardiovasculaire (CTCV).

Sur ces 1312 interventions, 14 ont été exclues car une ATBP avait été administrée mais n'était pas recommandée selon la SFAR.

Sur les 1298 interventions pour lesquelles la conformité de l'ATBP a été évaluée, seulement 51,6% étaient conformes.

Parmi les critères évalués (molécule choisie, posologie, timing entre injection et incision, réinjection si intervention ayant une durée supérieure à deux demi-vies de l'antibiotique), le moins bien respecté était le timing d'injection de l'antibiotique, non conforme dans environ 35% des interventions, la plupart du temps administré moins de 15 minutes avant l'incision (il est recommandé d'injecter l'antibiotique 30 à 60 minutes avant l'incision afin que des concentrations plasmatiques efficaces soient atteintes dès le début de l'intervention).

Nous avons observé que le choix de la molécule et la posologie étaient non conformes dans environ la moitié des cas lorsque le patient présentait une allergie aux bêta-lactamines (45% de non-conformité concernant le choix de la molécule, posologie incorrecte dans 57% et 50% des interventions où la vancomycine et la gentamicine ont été utilisées, respectivement).

La non-conformité la plus importante concernait la posologie chez les patients obèses (IMC>35). En effet, pour ces patients, il est recommandé de doubler la posologie, mais cela n'était pas fait pour 96% des patients obèses.

Une analyse statistique a ensuite été réalisée afin d'identifier des facteurs associés au mésusage de l'ATBP : l'analyse univariée a mis en évidence que l'âge, le sexe masculin, l'obésité, l'allergie aux bêta-lactamines et le type de chirurgie étaient associés à un mésusage de l'ATBP. L'analyse multivariée a retrouvé tous ces facteurs sauf le sexe masculin comme étant des facteurs de mésusage de l'ATBP.

2. DISCUSSION

L'ATBP chirurgicale représente 15 à 20% des antibiotiques utilisés dans les centres hospitaliers en Europe : leur bon usage est donc essentiel, que ce soit pour prévenir le risque d'ISO chez le patient ou pour préserver l'efficacité des antibiotiques et empêcher la diffusion de résistances.

Malgré le fait que l'ATBP chirurgicale soit très codifiée, de nombreuses études ont montré que les recommandations sont souvent mal respectées, que ce soit dans les établissements français ou autres.

Cette étude a montré que c'était également le cas au CHRU de Besançon, où les ATBP évaluées étaient non conformes dans 45% des cas.

Comme identifié dans la littérature, le critère le moins bien respecté dans notre étude était le délai entre l'injection et l'incision, qui était le plus souvent trop court.

En revanche, la durée de l'ATBP n'a pas pu être évaluée dans notre étude, alors que c'est un critère très souvent non conforme dans la littérature. En effet, l'ATBP ne doit pas être poursuivie au-delà de 24 heures, or nous savons qu'elle est souvent prolongée quelques jours après l'intervention. Ici, ce critère n'a pas pu être évalué car les données que nous avons étudiées ne concernaient que la période passée au bloc opératoire.

Nous n'avons également pas pu évaluer l'indication de l'ATBP dans cette étude, puisque notre méthodologie nous a permis d'inclure seulement les interventions pour lesquelles une ATBP a été administrée.

Cette étude a permis d'identifier plusieurs facteurs associés à un mésusage de l'ATBP : l'obésité (IMC>35), l'allergie aux bêta-lactamines, l'âge et certains types de chirurgie (chirurgie digestive, gynécologie-obstétrique et urologie).

L'identification de facteurs de mésusage permet alors de proposer des mesures d'amélioration adaptées, notamment un retour des résultats et une information auprès des anesthésistes et des chirurgiens ciblée sur ces facteurs et sur les points à améliorer.

Des mesures éducationnelles peuvent donc être mises en place pour améliorer l'ATBP, mais elles devraient être associées à des mesures organisationnelles, les difficultés relatives à l'organisation seraient d'après les chirurgiens souvent à l'origine du non-respect des recommandations (retards dans le programme opératoire,...).



Original article

Surgical antibiotic prophylaxis compliance in a university hospital

Allison Muller^{a,*}, Joel Leroy^b, Thierry Hénon^c, Isabelle Patry^d, Emmanuel Samain^e, Catherine Chirouze^b, Xavier Bertrand^a^aUMR 6249 chrono-environnement, service d'hygiène hospitalière, centre hospitalier régional universitaire, 3, boulevard Fleming, 25000 Besançon, France^bUMR 6249 chrono-environnement, service des maladies infectieuses, centre hospitalier régional universitaire, 3, boulevard Fleming, 25000 Besançon, France^cPharmacie centrale, centre hospitalier régional universitaire, 3, boulevard Fleming, 25000 Besançon, France^dService de bactériologie, centre hospitalier régional universitaire, 3, boulevard Fleming, 25000 Besançon, France^ePôle d'anesthésie-réanimation chirurgicale, centre hospitalier régional universitaire, 3, boulevard Fleming, 25000 Besançon, France

ARTICLE INFO

Article history:

Available online 15 September 2015

Keywords:

Surgical antibiotic prophylaxis

Evaluation of practices

Compliance

Recommendations

ABSTRACT

Objective: To assess surgical antibiotic prophylaxis (SAP) practices in a university hospital in order to identify risk factors associated with non-compliance.**Study design:** Retrospective monocentric study conducted over a 4-month period.**Patients and methods:** Data were collected from the software used in the operating theatre. Practice non-compliance was evaluated in comparison with the 2010 version of the French national recommendations. We only took in account the interventions identified as priority surveillance interventions according to the surgical site infections national surveillance. The risk factors associated with SAP non-compliance were identified with a multivariate statistical analysis.**Results:** We evaluated 1312 SAPs. Among the 1298 indicated SAPs, 44.4% were not compliant. The most frequent inappropriate criterion was the timing of injection (34.8% non-compliance), which was, in the majority of cases, too close to the time of incision. Other inappropriate criteria were identified: antibiotic choice for patients allergic to β -lactams (inappropriate among 45% of allergic patients), and antibiotic dosing for obese patients (96% of non-compliance). Obesity (OR = 84.32), allergy to β -lactams (OR = 17.11) and certain types of surgery (digestive, OR = 4.56; gynaecological and obstetrical, OR = 7.10; urological, OR = 3.95) were independently associated with the non-compliance of SAP practices.**Conclusion:** Improvement measures that target the timing of injection, obese or allergic patients are necessary.

© 2015 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Health care-associated infections (HCAIs) are a major public health issue. Among patients undergoing surgical interventions, the most common HCAIs are surgical site infections (SSIs), which represent 13.5% of nosocomial infections in France (the third most common HCAI in France) [1]. HCAIs can have serious consequences for patient health, regarding morbidity and mortality, and also increase health care costs. Various measures are recommended to prevent SSIs, especially an appropriate preoperative patient preparation, adapted measures and behaviour in operating theatres regarding hygiene and environment, and the

administration of a surgical antibiotic prophylaxis (SAP) for defined interventions. The risk of SSIs is cut in half when SAP is compliant with recommendations [2]. However, many studies have reported poor recommendation compliance as concerns SAP. In addition to an increased risk of SSIs, non-compliant SAP favours the emergence and the spread of multi-drug resistant bacteria due to the subsequent use of inappropriate broad-spectrum antibiotics. Several criteria for SAP prescriptions must be observed to ensure appropriate use:

- the allowed indications are limited to certain interventions defined as clean and clean-contaminated surgery;
- antibiotic choices correspond to as narrow a spectrum as possible, but active on bacteria likely to cause infection;
- a dose adapted to the patient's weight and potentially the use of reinjections during the intervention to obtain sufficient antibiotic tissue concentrations during the entire intervention time;

* Corresponding author. Service d'hygiène hospitalière, centre hospitalier universitaire, 3, boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex, France.
Tel.: +33 3 81 66 90 16.

E-mail address: a3muller@chu-besancon.fr (A. Muller).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaccpm.2015.04.004>

2352-5568/© 2015 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

- a time lag of 30 to 60 min between injection and incision in order to permit the antibiotic to attain targeted tissue concentrations at the time of the incision;
- a maximal duration of SAP of 24 h to limit the emergence of bacterial resistance.

Here, we identified the risk factors associated with the non-compliance (NC) of SAP practices in the Besançon Regional University Hospital (France) in order to propose adapted improvement measures.

2. Patients and methods

2.1. Data collection

This study was conducted in the Besançon Regional University Hospital, a 1200-bed facility representing a majority of surgical specialties. Data were retrospectively collected during a 4-month period, from January to April 2013. Among clean and clean-contaminated surgeries, we selected interventions identified as priority surveillance interventions by the French Nosocomial Infection Alert, Investigation and Surveillance Network (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales [RAISIN]) [3] among the following surgeries:

- neurosurgery (slipped disc surgery and laminectomy);
- orthopaedic and trauma surgery (hip prosthesis and revision, knee prosthesis and revision, osteosynthesis);
- digestive surgery (cholecystectomy, inguinal hernia repair, colorectal surgery, appendectomy);
- urological surgery (prostatectomy);
- gynaecological and obstetrical surgery (caesarean section, laparo- and vaginal hysterectomy, breast surgery);
- all thoracic and cardiovascular surgeries (Table 1).

Patients included in the study were adult patients who underwent one or several surgical interventions among those selected during the related period and who had at least one injection of SAP during the operating period.

Data for patients responding to inclusion criteria were extracted using AMI[®] software. Patient related (name, first name, date of birth, age, gender, weight, height, American Society of Anaesthesiologists [ASA] score), intervention related (type of intervention, date, time of incision, closure time, operating theatre and surgical unit, intervention number) and antibiotic-related data (molecule, dose, time of injection) were collected. In addition, we collected patient body mass index (BMI), the duration of the

intervention, the delay between antibiotic injection and incision, and a potential allergy to β -lactams.

SAP prescriptions were then evaluated to answer different questions: was a SAP indicated? Was the administered molecule the one indicated? Was the dose appropriate? Was the time lag between injection and incision respected? Was the number of required injections respected? And finally, if a second injection had been administered, was the moment of reinjection correct?

The analysis of SAP compliance was carried out patient by patient by a multidisciplinary group (hygienist, infectious disease specialist, bacteriologist, and pharmacist) via comparison with the 2010 French national recommendations established by the French Society of Anaesthesia and Intensive Care (Sfar) [2], or with a local protocol released in 2007 in the Besançon hospital regarding digestive surgery interventions.

Concerning the time lag between injection and incision, the Sfar recommends administration about 30 min before incision. Belgian recommendations propose an injection between 15 and 60 min before incision, and the American Centers for Disease Control (CDC), during the hour preceding incision. We thus chose to consider time lags between injection and incision varying between 15 to 60 min, or time lags of more than 60 min with an appropriate reinjection, as compliant. Time lags between 30 and 60 min were considered as optimal. For obese patients (BMI > 35), the injection of a double dose of β -lactams is recommended. For certain long interventions, a second injection is recommended. For short interventions, a unique injection is recommended. We considered the time lags between the first and the following injection equal to two half-lives of the molecule, more or less 30 min, as compliant.

2.2. Statistical analysis

The comparison of categorical variables was performed via chi-square tests and continuous variables via Student's *t*-tests. Odds ratios (ORs) for the relationships between each independent variable and the outcome variable were then determined. A multivariate analysis was then carried out by taking into account variables with a $P < 0.20$ in the univariate analysis. All the tests were bilateral, and the significance level for *p*-values was 0.05. Data were analysed with STATA[®] software (version 10.0, StataCorp., College Station, TX, USA).

Duplicated data concerning patients undergoing more than one intervention during the study period were removed (1271 interventions remained). After that, interventions for which the outcome variable (non-compliant SAP) was missing were removed (1219 interventions remained), and then interventions for which an independent variable was missing were also removed (1153 interventions remained). Gynaecological and obstetrical interventions were combined together into one category.

3. Results

We included 1312 surgical interventions corresponding to 1271 patients, of whom 692 were women. The mean age was 60 ± 19 years (16–106). ASA scores were available for only 570 interventions; patients with an ASA score ≥ 3 represented 43% of cases and were over-represented among cardiovascular and thoracic surgeries (74% of patients undergoing an intervention of this type of surgery had an ASA score ≥ 3). The distribution of patients according to surgical specialty and patient characteristics are detailed in Table 2.

3.1. Assessment of global non-compliance

Among the 1312 considered SAPs, 14 (1%) were not indicated. These 14 SAPs concerned nine digestive surgery interventions

Table 1
Surgical specialties and studied interventions.

Surgical specialties	Studied interventions
Neurosurgery (n = 173)	Slipped disc surgery Laminectomy
Orthopaedic and trauma surgery (n = 330)	Hip prosthesis Knee prosthesis Osteosynthesis
Digestive surgery (n = 261)	Cholecystectomy Inguinal hernia repair Colorectal surgery Appendectomy
Urological surgery (n = 53)	Prostatectomy
Gynaecological and obstetrical surgery (n = 158)	Laparohysterectomy and vaginal hysterectomy Breast surgery
Thoracic and cardiovascular surgery (n = 337)	Caesarean section All interventions

Table 2
Patients characteristics.

Features	n (%)
Gender	
Women	692 (52.7)
Men	620 (47.3)
Age (years)	
≤20	27 (2.1)
20 < ≤40	202 (15.4)
40 < ≤60	354 (27)
60 < ≤80	541 (41.2)
>80	188 (14.3)
ASA score (n = 570)	
1	129 (22.6)
2	196 (34.4)
3	183 (32.1)
4	57 (10)
5	5 (0.9)
Intervention duration (minutes) (n = 1268)	
≤60	404 (31.9)
60 < ≤120	433 (34.1)
120 < ≤180	181 (14.3)
180 < ≤240	121 (9.5)
240 < ≤300	77 (6.1)
>300	52 (4.1)
Surgical specialty	
Thoracic and cardiovascular surgery	337 (25.7)
Neurosurgery	173 (13.2)
Orthopaedic/trauma surgery	330 (25.2)
Digestive surgery	261 (19.9)
Urological surgery	53 (4)
Gynaecological surgery	100 (7.6)
Obstetrical surgery	58 (4.4)

(inguinal hernia repair without prosthesis), one urological intervention (total prostatectomy), and four cardiovascular and thoracic surgery interventions (three mediastinoscopies and one pericardial drainage). Among the 1298 indicated SAPs, at least one NC criteria was observed for 44.4% of SAPs. More than one half (51.6%) were compliant with the recommendations for all the studied criteria. The global compliance of the remaining 4% was not determined since at least one datum was missing.

3.2. Antibiotic choice

Antibiotic choice was not compliant with recommendations for 7% of interventions. The most prescribed molecule was cefuroxime (77%), which is in agreement with recommendations. The SAP for digestive surgery, which was evaluated in relation to a local protocol, used antibiotics that were mostly in agreement with local recommendations (i.e., cefoxitin for cholecystectomies, the association of ceftriaxone and metronidazole for colorectal surgery, coamoxiclav for appendectomies). In case of allergy to β -lactams, the antibiotic prescribed depended on the type of surgery. Forty-one patients out of the 74 with a β -lactam allergy (55%) were given a recommended antibiotic. None of the patients allergic to β -lactams undergoing a trauma surgery received the recommended drugs. Hence, they were given clindamycin alone, while its association with gentamicin is recommended.

3.3. Dose

Antibiotic doses were compliant with recommendations for 84.6% of interventions and were considered as incorrect for 9.1%. This parameter was not evaluated for 6.3% of interventions because the patient's BMI was missing. Fifty out of the 52 obese patients (96%) were given a non-adapted dose. Doses were incorrect for 57% of cases treated with vancomycin, 50% of those treated with gentamicin (used in case of β -lactam allergy), and 34% of those treated with metronidazole (used in digestive surgery). When the dose was incorrect, vancomycin and gentamicin were always administered with a lower dose than recommended. With metronidazole, the error concerned the regimen. Hence, patients were administered two injections of 500 mg with a time lag of 15–30 min, when a unique injection of 1 g is recommended.

3.4. Time lag between antibiotic injection and incision

The time lag between antibiotic injection and incision was the most inappropriate criteria in this study, with a NC rate of almost 35% that varied according to surgery type (Fig. 1). The NC rate was about 23% for clean surgery, whereas it reached 50.7% for clean-contaminated surgery. The NC rate was 96.6% in obstetrical surgery.

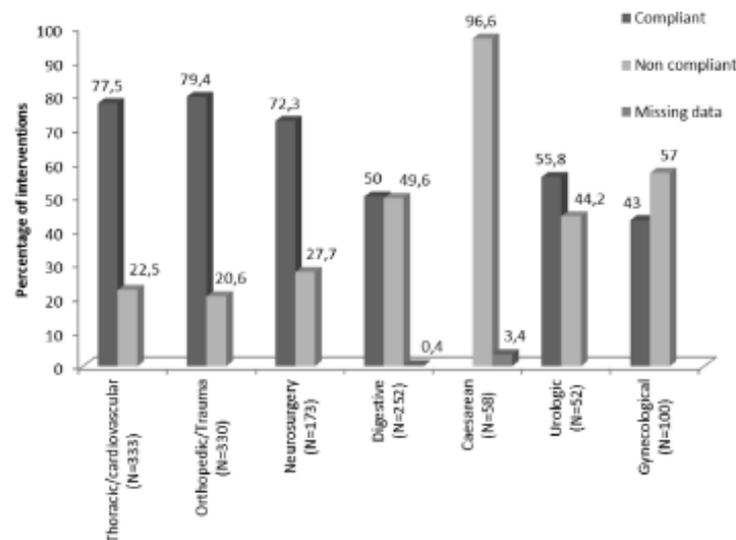


Fig. 1. Non-compliance of time lags between SAP injection and incision according to surgical specialty (n = 1298).

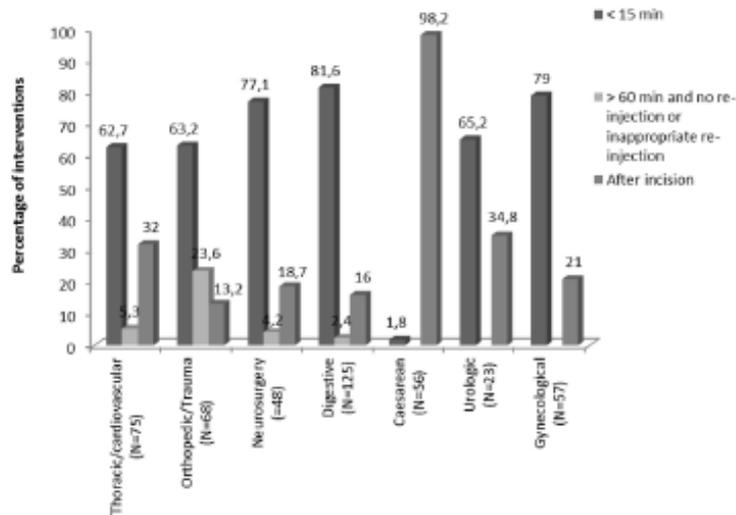


Fig. 2. Distribution of time lags between SAP injection and incision identified as incorrect ($n = 452$).

When the injection time lag was incorrect, SAP was mostly administered less than 15 minutes before incision for all types of surgeries, except for obstetrical surgery. For caesarean sections, SAP was nearly always administered after incision (Fig. 2).

When the injection time lag was correct, SAP was administered 30 to 60 min before incision for 65.3% of orthopaedic and traumatology interventions, 63.2% of thoracic and cardiovascular interventions, and 57.6% of neurosurgery interventions, whereas SAP was administered 15 to 30 min before incision for 83.7% of gynaecological interventions, 82.8% of urological interventions and 65.1% of digestive interventions (Fig. 3).

3.5. Reinjection and time of reinjection

A second antibiotic injection was administered in 436 interventions (median duration: 179 min). This reinjection was mostly well applied (the NC rate was only 3.5%). When an antibiotic was

reinjecting during the intervention, time lags between the first and subsequent injections were incorrect for 14% of cases. This criterion was well applied for all types of surgery, except for digestive surgery where reinjection timings were incorrect in almost 70% of cases.

3.6. Factors associated with the misuse of SAP

Univariate analysis demonstrated that various factors were associated with the misuse of SAP: age, male gender, obesity, allergy to β -lactams, type of surgery (Table 3). All these factors, except masculine gender, were shown to be associated with SAP misuse in the multivariate analysis (Table 4).

4. Discussion

Antibiotics are the most prescribed drugs in European hospitals and a significant part (15–20%) of these antibiotics is prescribed for

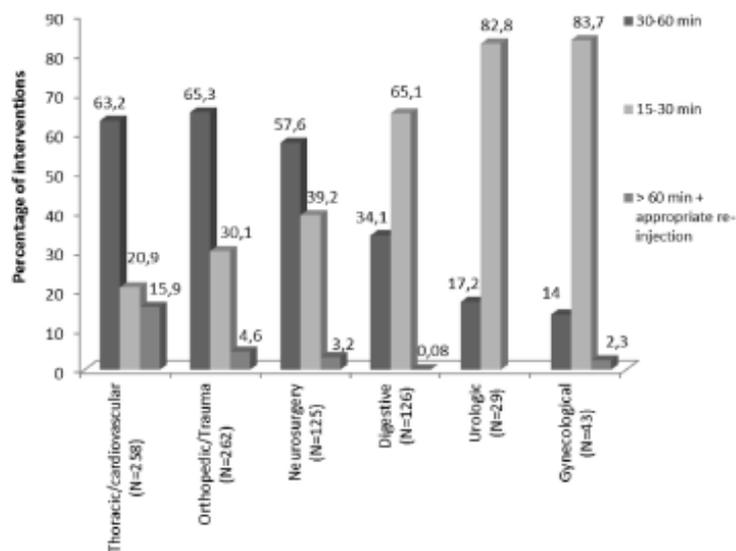


Fig. 3. Distribution of time lags between SAP injection and incision identified as correct ($n = 843$).

Table 3
Results of univariate statistical analysis.

Characteristics ^a	Non-compliant SAP (n = 501)	Compliant SAP (n = 652)	Odds ratio (95%CI)	P
Age	57.2 ± 19.7	63.8 ± 17.4	0.98 (0.97–0.99)	0.001
Male gender	224 (44.7)	336 (51.5)	0.76 (0.60–0.96)	0.022
Obesity	49 (9.8)	1 (0.15)	70.6 (9.71–512.93)	0.001
Allergy to β-lactams	36 (7.2)	4 (0.60)	12.54 (4.43–35.48)	0.001
Type of surgery			1	
Neurosurgery	51 (10.2)	103 (15.8)		
Orthopaedic/trauma	83 (16.6)	191 (29.3)	0.88 (0.57–1.34)	0.545
Thoracic/cardiovascular	94 (18.7)	221 (33.9)	0.86 (0.57–1.30)	0.471
Digestive	156 (31.1)	86 (13.2)	3.66 (2.39–5.61)	0.001
Gynaecological/obstetrical	93 (18.6)	32 (4.9)	5.87 (3.48–9.91)	0.001
Urological	24 (4.8)	19 (2.9)	2.55 (1.28–5.08)	0.008

^a Data are presented as numbers (%) of patients or as means ± standard deviations.

SAP [4]. The appropriate use of SAP is an important issue in terms of individual interests for the patient (decrease of HCAI risk) and collective interests (lower the potential development of bacterial resistance to antibiotics). Many studies conducted in France and elsewhere have shown that recommendations written by learned societies are not optimally applied. Our study leads to the same conclusion, with a rate of incorrect SAP of almost 45%.

As shown in previous studies, one of the most frequently incorrect criteria concerned time lags between SAP injection and incision (the rate of NC was almost 35% in this study). In most cases, the too-short time lag between SAP injection and incision may be due to organizational issues in the operating theatre. Regarding obstetrical surgery (caesarean sections), the time lags reached 96% of NC, but this rate is questionable owing to opposing recommendations. Hence, studies have demonstrated a lower maternal morbidity in case of administration of SAP before incision, whereas the security principle and the short time lag between incision and umbilical cord clamping are in favour of SAP administration after umbilical cord clamping.

The next most frequent incorrect criteria identified involved SAP duration and the prescription of antibiotics that were too broad in spectrum [5]. Although the choice of antibiotic was mostly in line with recommendations in this study, the duration of SAP could not be analysed. Indeed, our data collection procedure, based on a computer extraction of prescription data related to the operating period only, did not enable the analysis of this criterion. This is one of the limitations of this study, especially considering that many studies have shown that SAP is frequently continued during 3 to 5 days, or even more, and this despite recommendations to the contrary [6]. Our data collection procedure also

resulted in missing data (due to a lack of data input) and potential input mistakes in the operating theatre software. The prospective collection of a similar large quantity of data would require such a workload that the presently-used informatics solution was deemed necessary. Nevertheless, the reader and/or user should be aware of the inherent input quality issues associated with the data.

Another limitation of this study, related to inclusion criteria, is the lack of analysis concerning the indication for SAP: due to the extraction based on interventions only for which a SAP had been administered, indications could not be completely assessed. Only the criteria "administered and indicated SAP" and "administered but not indicated SAP" could be evaluated. Fourteen SAPs (1%) were not indicated, among which nine were administered for an inguinal hernia repair without prosthesis.

This study highlighted various situations associated with a misuse of SAP in our hospital: obesity (BMI > 35), allergy to β-lactams, and certain types of surgery (digestive, gynaecological, obstetrical and urological surgeries). Only a few other studies have focused on searching for factors associated with SAP misuse: one study found that SAP prescription by a surgeon, clean-contaminated surgery, trauma surgery, digestive surgery and head surgery were related to SAP non-compliance [7], whereas in a second study, clean-contaminated surgery and prosthetic implant appeared as risk factors for SAP non-compliance [8].

The assessment of SAP for digestive surgery found in this study should be taken with caution: even though the major part of SAPs prescribed for this type of surgery corresponds to the local protocol, it differs from the national recommendations established by the Sfar. This internal protocol was written in 2007 and was based upon the 1999 recommendations of the Sfar. This local protocol recommended the extended-spectrum third generation cephalosporin ceftriaxone and should be updated.

The results of our study imply the need for setting up measures to improve SAP practices, even though compliance rates are higher compared to compliance with other hospital practices, such as hand hygiene for example, which is reported to be around 40% in the study by Erasmus et al. [9]. Educational measures have had a limited efficacy in improving SAP compliance. This contrasts with restrictive measures such as limitation by the pharmacy of available antibiotics for SAP, which obviously improved the quality of SAP in terms of antibiotic choice [10]. Another study demonstrated the efficacy of the setting up kits to improve the appropriate use of SAP [11]. Regular SAP surveillance, followed by communication of information to work shifts, also seems to improve practices over the long-term [12].

It is therefore essential to improve SAP quality by setting up organizational, restrictive and educational measures.

Table 4
Results of multivariate statistical analysis.

Characteristics	Odds ratio (95%CI)	P
Male gender	1.11 (0.82–1.49)	0.510
Allergy to β-lactams	17.11 (5.85–50.07)	0.001
Obesity	84.32 (11.43–621.99)	0.001
Age	0.99 (0.981–0.996)	0.002
Type of surgery		
Orthopaedic/trauma	1	
Neurosurgery	1.21 (0.76–1.92)	0.415
Thoracic/cardiovascular	1.09 (0.73–1.62)	0.676
Digestive	4.56 (3.05–6.80)	0.001
Gynaecological/obstetrical	7.10 (4.19–12.03)	0.001
Urological	3.95 (1.96–7.96)	0.001

5. Conclusion

SAP practices are not optimal in our hospital and as shown in many other hospitals, but compliance with recommendations seems improved compared to previous reports (in France and elsewhere). Obesity, allergy to β -lactams, and certain types of surgeries were highlighted as factors frequently associated with non-compliance. Improvement measures that target these particular situations will be taken.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

References

- [1] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai–juin 2012. Résultats. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013 [181 p.].
- [2] Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Antibio prophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation; 2010. <http://www.sfar.org/article/669/antibio-prophylaxie-en-chirurgie-et-medicine-interventionnelle-patients-adultes-cc-2010>.
- [3] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN). Surveillance des infections nosocomiales. Protocole national; 2013.
- [4] Martin C, Pourriat JL. Quality of postoperative antibiotic administration by French anaesthetists. *J Hosp Infect* 1998;40:47–53.
- [5] Lallemand S, Albin C, Huc B, Picard A, Roux C, Thomas A, et al. L'antibioprophylaxie en chirurgie. Conformité des prescriptions en Franche-Comté par rapport au référentiel national. *Ann Chir* 2001;126:463–71.
- [6] European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. p. 70–93.
- [7] Simon AM, Dzierżek AC, Djossou F, Couppie P, Blaise N, Marie M, et al. Facteurs prédictifs de non-conformité d'antibioprophylaxie chirurgicale au cours d'un audit clinique prospectif. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31:126–31.
- [8] Thouverez M, Lallemand S, Bailly P, Bertrand X, Talon D. Quelles sont les situations de non-conformité de l'antibioprophylaxie chirurgicale par rapport aux recommandations nationales ? *Pathol Biol (Paris)* 2002;50:547–51.
- [9] Erasmus V, Daha T, Brug H, Hendrik Richardus J, Behrendt M, Vos M, et al. Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:283–94.
- [10] D'Escrivan T, Lemaire JS, Ivanov E, Boulo M, Soubrier S, Mille FX, et al. Antibio prophylaxie chirurgicale : adéquation aux recommandations et impact d'une action d'information ciblée. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:19–23.
- [11] Gindre S, Carles M, Aknouch N, Jambou P, Dellamonica P, Raucoules-Aimé M, et al. Antibio prophylaxie chirurgicale : évaluation de l'application des recommandations et validation des kits d'antibioprophylaxie. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:116–23.
- [12] Lallemand De Conto S, Bretl E, Huc B, Picard A, Tuefferd N, Talon D. Efficacité à long terme d'une action d'information sur les pratiques d'antibioprophylaxie chirurgicale. *Ann Chir* 2003;128:438–46.

ETUDE 3 : IMPACT A LONG TERME D'UNE POLITIQUE D'ÉPARGNE DES FLUOROQUINOLONES DANS UN HOPITAL LOCAL FRANÇAIS

Les fluoroquinolones (FQ) sont très largement utilisées, ce qui a conduit à l'émergence et à la diffusion de souches bactériennes résistantes de plus en plus nombreuses.

En Franche-Comté, un audit évaluant la conformité et la pertinence des prescriptions de FQ réalisé en 2006 a mis en évidence un important mésusage de cette classe d'ATB. Suite aux résultats de cet audit, le centre hospitalier de Morteau a décidé de mettre en place une politique de bon usage des ATB, ciblant en particulier l'épargne des FQ.

L'hôpital local de Morteau est un établissement de 166 lits, de secteur sanitaire (70 lits, dont 20 lits de SSR et 20 lits de SLD) et de secteur médico-social (96 lits d'EHPAD), dans lequel les praticiens sont tous des médecins généralistes, qui exercent en parallèle en communautaire, en assurant des consultations de médecine générale à la maison médicale accolée à l'hôpital.

Un guide local d'antibiothérapie probabiliste a donc été créé et diffusé début 2007, ciblant l'épargne des FQ notamment dans les infections urinaires, en recommandant en première intention dans cette indication fosfomycine-trométamol monodose ou nitrofurantoïne pendant 5 jours. De même, une politique de bon usage des antibiotiques a été mise en place par un groupe de travail composé du pharmacien, du biologiste, de l'infectiologue de l'ARLIN intervenant sur l'établissement, du président de la CME et du médecin coordonnateur du secteur médico-social. Ce groupe de travail a ainsi décidé de se réunir plusieurs fois par an et a proposé une politique de bon usage (mises à jour du guide, évaluations des pratiques professionnelles, organisation de formation pour les prescripteurs...). Parallèlement, une surveillance des consommations antibiotiques et des résistances bactériennes a été mise en place.

L'objectif était principalement de surveiller les consommations de fluoroquinolones (DDJ/1000JH) et la résistance à l'acide nalidixique chez *E. coli* (% de souches résistantes), et ce au long cours, afin d'observer un impact positif de cette politique de bon usage sur les consommations de FQ, et également sur la résistance bactérienne.

1. RESULTATS

Concernant l'établissement dans sa globalité, la consommation de FQ a fortement diminué entre 2006 et 2015, passant de 41,1 à 5,9 DDJ/1000JH.

La consommation globale d'ATB pour l'ensemble de l'établissement a également diminué, passant de 153,2 à 65 DDJ/1000JH.

La résistance à l'acide nalidixique chez *E. coli* a elle aussi fortement diminué (de 34,6 à 14,8% de souches résistantes), mais cette réduction a été retardée par rapport à la baisse des consommations de FQ, puisqu'elle n'a débutée qu'en 2011.

Les consommations communautaires de FQ entre 2007 et 2013 ont été transmises par une officine de la ville de Morteau (exprimées en nombre de boîtes vendues), afin d'observer un éventuel impact sur les prescriptions communautaires réalisées par les médecins généralistes de la maison médicale attachée à l'hôpital. Les ventes de norfloxacine, la principale FQ prescrite en ville, ont fortement chuté (-88% entre 2007 et 2013). Parallèlement, les ventes de fosfomycine et de nitrofurantoïne ont augmenté de 68% et de 45,7%, respectivement.

2. DISCUSSION

Cette étude observationnelle conduite sur une période de 10 ans a permis de montrer qu'une politique de bon usage des antibiotiques, ciblant tout particulièrement l'épargne des FQ, était efficace pour réduire considérablement la consommation des

FQ (-85% entre 2006 et 2015), et ce durablement, et que cela avait un impact positif sur la résistance bactérienne à plus long terme.

De plus, cette réduction de l'utilisation des FQ n'a pas été compensée par une hausse de l'utilisation d'autres classes ATB, phénomène appelé « squeezing the balloon » observé dans certaines études évaluant l'impact de stratégies de bon usage ATB ciblant une classe en particulier (notamment avec les stratégies restrictives).

La résistance à l'acide nalidixique chez *E. coli* n'a commencé à diminuer qu'à partir de 2011, soit 4 ans après la mise en place de cette politique de bon usage. Nous avons émis l'hypothèse que ce délai était lié à la durée de colonisation par des souches résistantes chez les patients, qui est prolongée malgré la forte réduction de la pression de sélection.

Un des éléments clés de cette politique de bon usage est la forte implication des différents acteurs : les médecins, qui prennent part de façon très régulière aux différentes réunions organisées par la commission des anti-infectieux, l'infectiologue de l'ARLIN, qui intervient au sein de l'établissement, et qui peut être contacté par les prescripteurs pour tout problème relatif à l'antibiothérapie, mais aussi le pharmacien, particulièrement impliqué dans la politique de bon usage ATB de l'établissement, de par sa participation à la rédaction et à la mise à jour du guide de prescription, la validation pharmaceutique quotidienne permettant d'identifier les antibiothérapies non conformes et de contacter rapidement le prescripteur, et la collecte de prescriptions non conformes qui seront présentées aux médecins lors de futures réunions organisées par la commission des anti-infectieux.

Nous avons également observé une réduction importante des ventes de FQ dans une officine de la ville de Morteau. Il est possible que cette réduction soit liée à la politique de bon usage ATB mise en place à l'hôpital de Morteau, puisque les médecins y exerçant sont également ceux qui effectuent les consultations pour les patients de la maison médicale.

Ainsi, mettre en place une politique de bon usage des ATB dans un hôpital local comme celui de Morteau permettrait d'impacter les trois secteurs de l'offre de soins -

sanitaire, médico-social et ville - puisque ce sont les mêmes médecins qui réalisent des consultations pour les patients de ces trois secteurs.

La plupart des études évaluant l'impact de stratégies de bon usage ATB sont le plus souvent conduites dans des centres hospitaliers moyens à grands. Or, l'impact de ces stratégies dans les petits établissements locaux pourrait être majeur.

Manuscript Details

Manuscript number	MEDMAL_2017_217_R1
Title	Impact of a long-term antibiotic stewardship program targeting fluoroquinolones in a French local hospital
Article type	Original article

Abstract

Introduction Fluoroquinolones (FQs) are major antibiotics but their wide use, in hospitals and in community, has led to an increase in the bacterial resistance against this class. The aim of this study was to assess the efficiency of an antibiotic stewardship program targeting FQs in a local hospital, and its impact on the bacterial resistance. **Methods** This observational study was conducted in the local hospital of Morteau (Franche-Comté region, East of France), a healthcare facility of 166 beds, with both health and medico-social sectors, and a medical home attached to the structure. A local guide on empirical regimens was released in 2007, which targeted the avoidance of FQs, in particular for urinary tract infections. Monitoring indicators were assessed: consumption of total antibiotics and of FQs (DDD/1000 patient-days), and the resistance to nalidixic acid in *Escherichia coli*. The evolution of the number of FQs packages sold in a community pharmacy was also recorded. **Results** The FQs consumption decreased by 85.6% between 2006 and 2015 (from 41.1 to 5.9 DDD/1000 patient-days). The resistance to nalidixic acid in *E. coli* decreased importantly after being stable until 2011 (-57.2% between 2007 and 2015). The number of norfloxacin packages sold in the community pharmacy decreased by 88%. **Conclusion** An antibiotic stewardship program set up in a local hospital can lead to a dramatic reduction in the FQs use, but also in the *E. coli* resistance to FQs, and may have a positive impact on the surrounding community.

Keywords	Antibiotic stewardship program ; Fluoroquinolones ; Hospital
Manuscript category	General Infectiology
Corresponding Author	Allison Muller
Corresponding Author's Institution	CHRU Besançon
Order of Authors	Allison Muller, Karine Romand, Denis Suplisson, JEAN FRANCOIS NATTERO, joel leroy, Xavier Bertrand

Submission Files Included in this PDF

File Name [File Type]

correction MMI.doc [Response to Reviewers]
page de titre v2.doc [Title Page (with Author Details)]
manuscrit v2.doc [Manuscript File]
Figure 1.doc [Figure]
Figure 2.doc [Figure]
Figure 3.doc [Figure]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

ABSTRACT

Introduction

Fluoroquinolones (FQs) are major antibiotics but their wide use, in hospitals and in community, has led to an increase in the bacterial resistance against this class. The aim of this study was to assess the efficiency of an antibiotic stewardship program targeting FQs in a local hospital, and its impact on the bacterial resistance.

Methods

This observational study was conducted in the local hospital of Morteau (Franche-Comté region, East of France), a healthcare facility of 166 beds, with both health and medico-social sectors, and a medical home attached to the structure. A local guide on empirical regimens was released in 2007, which targeted the avoidance of FQs, in particular for urinary tract infections. Monitoring indicators were assessed: consumption of total antibiotics and of FQs (DDD/1000 patient-days), and the resistance to nalidixic acid in *Escherichia coli*. The evolution of the number of FQs packages sold in a community pharmacy was also recorded.

Results

The FQs consumption decreased by 85.6% between 2006 and 2015 (from 41.1 to 5.9 DDD/1000 patient-days). The resistance to nalidixic acid in *E. coli* decreased importantly after being stable until 2011 (-57.2% between 2007 and 2015). The number of norfloxacin packages sold in the community pharmacy decreased by 88%.

Conclusion

An antibiotic stewardship program set up in a local hospital can lead to a dramatic reduction in the FQs use, but also in the *E. coli* resistance to FQs, and may have a positive impact on the surrounding community.

Keywords

Antibiotic stewardship program ; Fluoroquinolones ; Hospital

RESUME

Introduction

Les fluoroquinolones (FQs) sont des antibiotiques majeurs dont la large utilisation, à l'hôpital comme en ville, a entraîné une augmentation de la résistance bactérienne contre cette classe. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'une politique de bon usage des antibiotiques ciblant les FQs et d'évaluer son éventuel impact sur la résistance bactérienne.

Méthodes

Etude observationnelle conduite au centre hospitalier de Morteau (Franche-Comté), comportant des lits des secteurs sanitaire et médico-social (166 lits au total), ainsi qu'une maison médicale attachée à la structure. Un guide local de prescription probabiliste des antibiotiques, axé sur l'épargne des FQs, notamment dans le traitement des infections urinaires, a été diffusé en 2007. Le suivi des consommations et de la résistance était basé sur des indicateurs (DDJ/1000 journées d'hospitalisation et pourcentage de résistance à l'acide nalidixique chez *Escherichia coli*). L'évolution du nombre de boîtes de FQs vendues dans une pharmacie de la ville a également été recueillie.

Résultats

La consommation de FQs entre 2006 et 2015 a diminué de 85,6% (de 41,1 à 5,9 DDJ/1000JH). La résistance à l'acide nalidixique chez *E. coli* a également fortement diminué, après être restée stable jusqu'en 2011 (-57,2% entre 2007 et 2015). Le nombre de boîtes de norfloxacine vendues dans une des pharmacies de Morteau a diminué de 88%.

Conclusion

Une politique de bon usage des antibiotiques mise en place dans un hôpital local peut permettre de réduire considérablement la consommation des FQs ainsi que la résistance, et peut également avoir un impact positif sur les prescriptions communautaires.

Mots-clés

Bon usage des antibiotiques ; Fluoroquinolones ; Hôpital

Introduction

Fluoroquinolones (FQs) represent a major antibiotic class in human health, as they are recommended to treat certain severe infections, like osteoarticular infections, prostatitis, or pulmonary infections like legionellosis. Their wide spectrum of activity, rapid bactericidal effect, excellent oral absorption and tolerability make them easy-to-prescribe antibiotics and has resulted in their extensive use. However, at equal consumption, the ecological impact of FQs seems to be more important than that of other antibiotic classes; notably, the worldwide expansion of the major clones *Escherichia coli* ST131 H30-Rx, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* EMRSA-15, and that of *Clostridium difficile* 027 incriminated the clinical use of FQs (1–5). In numerous clinical situations, alternatives to FQs prescription are available and antibiotics with lesser ecological impact may be substituted for FQs to preserve their activity in complicated hospital infections. In our region, an audit was conducted in 2006 to evaluate the appropriateness and the pertinence of FQ prescriptions, which highlighted an important misuse of this antibiotic class (6). The local hospital of Morteau, which participated to the regional audit, decided to get involved in an antibiotic stewardship program (ASP) targeting FQs. Physicians that prescribe in the hospital were general practitioners (GPs) and also practice in the community. The aim of this study was to assess the efficiency of the ASP on FQs consumption and the impact on resistance rates. The secondary objective was to determine whether the ASP had an impact on the community FQ consumption.

Methods

This observational study was conducted in the local hospital of Morteau, a 166 bed-facility, with both health sector (70 beds: 20 acute-care, 20 post-acute care and rehabilitation and 30 long-term care beds) and medico-social sector (96 nursing home beds), and is also associated to community care, while a medical home is attached to the structure. Seventeen general practitioners, who all have consultations for both outpatients and inpatients, take part in the facility, and a pharmacist practices at full-time in the hospital pharmacy. The Morteau hospital is located in the Franche-Comté region, in the Val de Morteau (eastern France) that counts 8 municipalities and 19,550 inhabitants in 2012 (7). The city of Morteau counts three community pharmacies.

Design and setting

A regional guide drafted by a multidisciplinary group of specialists was set to improve the prescription of FQ. A regional audit evaluating the prescribers' adherence to the baseline in hospital and in community was then conducted in the Franche-Comté region in 2006 (6). This audit highlighted a misuse in the FQ prescription in the hospital of Morteau, as 0% of the evaluated prescriptions were compliant to the regional guide. A local guide on empirical regimens was released in early 2007. The aim of the ASP was to reduce unnecessary prescriptions of FQs. For instance, the recommendations for UTIs pointed out two main messages: first, a reminder on adapted prescription of urine cyto-bacteriological analysis, and secondly, FQs should not be used for uncomplicated acute cystitis; fosfomycin-trometamol (3 g monodose) or nitrofurantoin (300 mg-day for 5 days) should be preferred as first-line treatment. Professional practices were initially evaluated before the beginning of the prescriber training program. The working group (composed of the president of the medical committee, the medico-social sector coordinating physician, the regional infectious diseases

specialist, the pharmacist and the biologist) sets up the politics of ATB appropriate use, meets several times a year, organizes an annual professional practices assessment and proposes updates for the local guide.

Monitoring indicators were set up in the hospital setting: consumption of total ATB (J01) and of FQs expressed in defined daily doses (DDD) per 1000 patient-days, and the surveillance of the nalidixic acid resistance among *Escherichia coli*. Bacteriological data were supplied by the biologist from the laboratory that analyses samples from the patients of the Morteau hospital, and the resistance among *E. coli* was evaluated by antibiograms. The use of FQs in the community was assessed by the number of packages sold in one community pharmacy which provided its sales data.

Results

Hospital

In the whole facility, FQ consumption strongly decreased, as it has been divided by almost ten between 2006 and 2015 (from 41.1 to 5.9 DDD/1000 patient-day), the most important reduction was observed during the first year of the ASP (-66.9%). We observed a delayed effect on nalidixic acid resistance in *E. coli* which started decreasing in 2011 (716 strains were analyzed during the study period) (Fig. 1).

In parallel, the fosfomicin consumption increased but stayed very low, and the nitrofurantoin consumption decreased after an increase until 2008 (data not shown). The resistance to these ATB in *E. coli* remained low (< 15 %) and even decreased for nitrofurantoin. The consumption of most of the ATB classes stayed constant during the study period, in particular the third generation cephalosporins (3GC) which even have decreased, and the broad-spectrum ATB stayed close to zero (piperacillin-tazobactam, carbapenems, aminoglycosides, glycopeptides). An increase was observed for amoxicillin and amoxicillin-clavulanate in 2010, followed by a decrease in the following years (data not shown). The global consumption of ATB globally decreased, excepted for the year 2010 which was marked by a peak in the consumption (Fig. 2).

Data concerning the health sector and the medico-social sector were analyzed separately for the years 2008 to 2015 (data not available for 2006 and 2007): a 14.7% decrease in the FQs consumption and a 20.3% increase in the global ATB consumption were observed for the health sector, whereas in the medico-social sector the FQs consumption stayed stable and the global ATB consumption decreased by 18.2% (data not shown for the FQs consumption) (Fig. 2).

Community

The consumption of norfloxacin in the community decreased by 88% during the study period. A marked reduction was also observed for the consumption of lomefloxacin (-54%). The consumptions of ofloxacin stayed low and constant all over the study period (Fig. 3).

In parallel, the consumptions of fosfomycin and nitrofurantoin increased (respectively +68% and +45.7% from 2007 to 2013) (Fig. 3).

Discussion

Prudent use of antibiotics in hospitals, but also in the community has become a public health priority. Numerous studies assessing antimicrobial prescription in hospitals worldwide highlighted inappropriate practices and high levels of use, which led to a worrying increase in bacterial resistance. The implementation of ASP such as the diffusion of guidelines or the survey of consumptions, are not systematically followed by an improved antibiotic use. Indeed, antibiotic consumptions are still high, despite the improvement measures, in particular in France which is one of the most antibiotic consuming countries in Europe (8). This issue is particularly concerning for FQs, whose misuse has an important ecological impact. This study showed that an ASP targeting FQs can be effective in a local hospital to sustainably reduce FQ use. Indeed, we observed a considerable decrease (-85%) in the FQs consumption between 2006 and 2015 at the Morteau Hospital, which turned from a high to a weak FQ consumer in our region (9). In comparison with the 2015 national results from the French national network, the FQs consumption in the health sector of Morteau hospital was lower than the median FQs consumption for comparable HCFs (hospitals with $\leq 33\%$ of short-stay beds) (12.8 vs 23.9 DDD per 1000 patient-days, respectively) (10). In this ASP, the main target was FQs prescribed for UTIs. Our results suggest that the decrease of FQ prescription was mainly linked to a decrease of urinary cyto-bacteriological analyses (- 62% between 2008 and 2016). Indeed, we did not observe a compensatory increase in nitrofurantoin and fosfomycin consumptions. Moreover, the ATB policy for UTIs treatment had to be renewed in 2011 because of GPs' concerns about nitrofurantoin side effects. These latter prompted GPs to prescribe FQs again instead of nitrofurantoin, which presumably accounts for the peak in FQ consumption observed this year (11). During the study period, the global ATB consumption for the whole facility decreased, as opposed to the national results (10). In details, the decrease in FQ use was not balanced by

increase of other antibiotic classes. In summary, we did not observe the so-called squeezing-the-balloon effect (12).

A marked decrease of nalidixic acid resistance in *E. coli* was observed after the decrease in the FQs consumption (-57.2% between 2006 and 2015); but occurred after an important delay of time. The absence of immediate decrease of FQ resistance among *E. coli* after such a decrease in FQ use was also observed by Langford in a Canadian hospital (13). Several studies have shown that carriage of multi-drug resistant *E. coli* might be prolonged even in the absence of antimicrobial selection pressure (14), particularly in nursing homes (15). Thus we may assume that the lag observed between reduction of FQ use and effect on FQ resistance is linked to this prolonged carriage of multi-drug resistant *E. coli* in patients hospitalized for years in long-term-care facilities. It should take several years to achieve a patient turnover and observed the effect of FQ use reduction. Although this hypothesis has to be confirmed, it suggests that, in certain situations, the effect of an ASP can occur years after its implementation.

In this study, all the practitioners who work in the local hospital are GPs who also have consultations for ambulatory patients in the medical home of Morteau which is attached to the hospital. The positive impact of the guidelines could also have an effect on the prescriptions for these ambulatory patients, as a marked decrease was observed in the number of FQ packages sold in a community pharmacy in Morteau, in particular for the norfloxacin sales, whereas an increase was noticed for the fosfomycin and nitrofurantoin prescriptions. However, there is no evidence that proves the causal link between the ASP in the Morteau hospital and the decrease in FQs sales in the community pharmacy.

A key element of this improvement in practices is the important involvement of the practitioners, who regularly take part in the anti-infective agent committee meetings, but also of the hospital pharmacist, who daily monitors the ATB prescriptions while doing the

pharmaceutical validation: when an element of non-compliance is observed, a notice is sent to the prescriber *via* the computerized medical record, and every non-compliant prescription is collected by the pharmacist to be presented in the next anti-infective agent committee meeting. The involvement of an infectious disease specialist also impacted the practices of antibiotic prescription, in particular among local structures where there are only GPs, who are not always aware about the latest recommendations. Another main point of this measure is the continuous learning for the prescribers during the meetings with the pharmacist and the infectious disease specialist, whose subjects are chosen according to the points of non-compliance targeted by the professional practices evaluation.

This study has limitations: first, data concerning community are scarce, since data about FQ sales in community pharmacies are available for only one out of the three pharmacies of the city, and the non-availability of data concerning bacterial resistance in the community impedes the evaluation of the effect of the FQs prescription decrease in the community.

Another limitation is that data on bacterial resistance in hospital are based on a small number of strains isolated from hospitalized patients (716 strains between 2007 and 2015), and so the rate of resistance should be interpreted with caution. Moreover, these data implicated the patients of the whole facility, and were not differentiated between patients of the health sector and of the medico-social sector.

In summary, our study shows that an ASP in a local hospital can greatly reduce the FQ use, decrease the FQ resistance and may have a positive impact on the surrounding community.

Funding

None

Conflicts of interest

None to declare

Contribution

AM and XB: writing of the article

AM: data exploitation

KR, DS and JL: writing of the local guide

KR: data collection for antibiotic consumptions

JFN: data collection for bacterial resistance

KR and JL: re-reading of the article

References

1. Zakour NLB, Alsheikh-Hussain AS, Ashcroft MM, Nhu NTK, Roberts LW, Stanton-Cook M, et al. Sequential Acquisition of Virulence and Fluoroquinolone Resistance Has Shaped the Evolution of *Escherichia coli* ST131. *mBio*. 2016;7(2):e00347-16.
2. Stoesser N, Sheppard AE, Pankhurst L, Maio ND, Moore CE, Sebra R, et al. Evolutionary History of the Global Emergence of the *Escherichia coli* Epidemic Clone ST131. *mBio*. 2016;7(2):e02162-15.
3. Holden MTG, Hsu L-Y, Kurt K, Weinert LA, Mather AE, Harris SR, et al. A genomic portrait of the emergence, evolution, and global spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pandemic. *Genome Res*. 2013;23(4):653-64.
4. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *The Lancet*. 2005;366(9491):1079-84.
5. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P, the ESCMID Study Group for *Clostridium difficile* (ESGCD), EU Member States and the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:2-18.
6. Leroy J, Patry I, Faure C, Ariskina E, Gaume J-P, Hénon T, et al. Audit régional de l'usage des fluoroquinolones à l'hôpital et en ville : y a-t-il une surconsommation de ces antibiotiques ? *Pathol Biol*. 2011;59(5):103-7.
7. Comparateur de territoire Intercommunalité-Métropole de CC du Val de Morteau (242504116) | Insee [Internet]. [cité 19 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.insee.fr/fr/statistiques/1405599?geo=EPCI-242504116>
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2014.
9. Observatoire de la consommation antibiotique et de la résistance bactérienne - OSCAR - [Internet]. [cité 17 juill 2017]. Disponible sur: <http://neptune.chu-besancon.fr/rfclin/trame.php?page=303>
10. Santé Publique France. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB-Raisin. Résultats 2015.
11. Slekovec C, Leroy J, Huttner A, Ruyer O, Talon D, Hocquet D, et al. When the precautionary principle disrupts 3 years of antibiotic stewardship: nitrofurantoin in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(1):282-4.
12. Peterson LR. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:4-16.

13. Langford BJ, Seah J, Chan A, Downing M, Johnstone J, Matukas LM. Antimicrobial Stewardship in the Microbiology Laboratory: Impact of Selective Susceptibility Reporting on Ciprofloxacin Utilization and Susceptibility of Gram-Negative Isolates to Ciprofloxacin in a Hospital Setting. *J Clin Microbiol.* 2016;54(9):2343–7.
14. Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, Paul M. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(10):2729–39.
15. Overdeest I, Haverkate M, Veenemans J, Hendriks Y, Verhulst C, Mulders A, et al. Prolonged colonisation with *Escherichia coli* O25:ST131 versus other extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* in a long-term care facility with high endemic level of rectal colonisation, the Netherlands, 2013 to 2014. *Euro Surveill.* 2016;21(42):pii=30376.

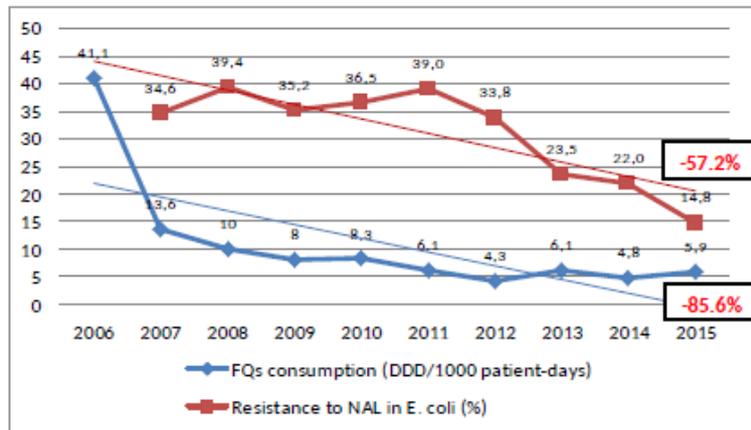


Figure 1: Trends of FQs consumption (DDD/1000 patients-days) and resistance to nalidixic acid in *E. coli* (% of resistant strains) for the whole facility between 2006 and 2015

Figure 1 : Evolution des consommations de FQ (DDJ/1000JH) et de la résistance à l'acide nalidixique chez *E. coli* (% de souches résistantes) pour l'ensemble de l'établissement entre 2006 et 2015

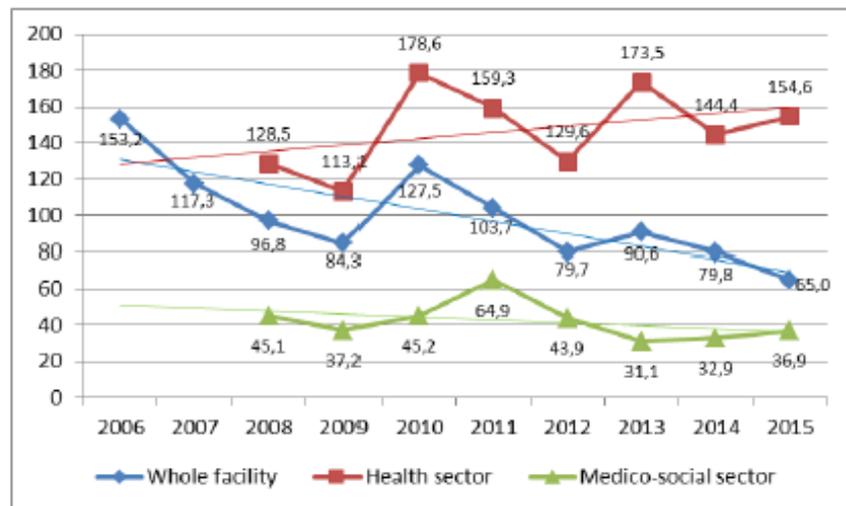


Figure 2: Evolution of the global ATB consumptions (DDD/1000 patient-days) for the whole facility and for the health and medico-social sectors (data missing for 2006 and 2007) between 2006 and 2015

Figure 2 : Evolution des consommations d'antibiotiques globales (DDJ/1000JH) pour l'ensemble de l'établissement et pour les secteurs sanitaire et medico-social (données manquantes pour 2006 et 2007) entre 2006 et 2015

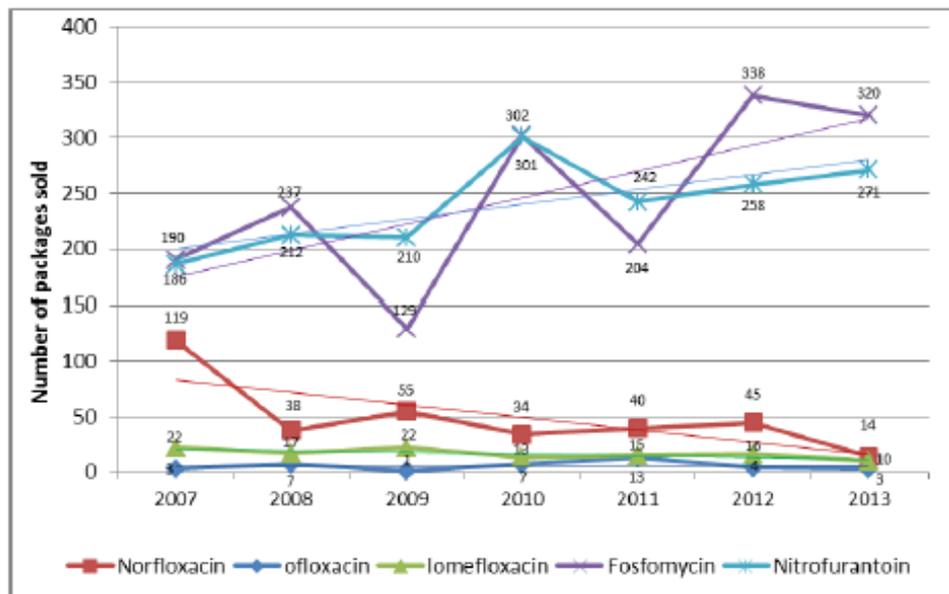


Figure 3: Evolution of the fluoroquinolones, fosfomycin and nitrofurantoin consumptions by number of packages sold in a community pharmacy in Morteau from 2007 to 2013

Figure 3 : Evolution des consommations de fluoroquinolones, fosfomycine et nitrofurantoïne par nombre de boîtes vendues dans une officine de Morteau entre 2007 et 2013

ETUDE 4 : CONSOMMATIONS DE CARBAPENEMES DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE FRANÇAIS : EVOLUTION 2009-2013

La diffusion mondiale des EBLSE de plus en plus critique a conduit à l'utilisation croissante des carbapénèmes, classe d'antibiotiques considérée comme de dernière ligne thérapeutique. Cette hausse des consommations de carbapénèmes a entraîné l'émergence et la diffusion d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), endémiques dans certains pays (Grèce, Inde,...), pouvant résulter en une impasse thérapeutique en cas d'infection. Préserver l'efficacité des carbapénèmes s'avère donc être un réel défi de santé publique.

En France, des recommandations nationales sur les carbapénèmes ont été élaborées et diffusées en 2010 afin de limiter leur consommation et d'améliorer leur prescription. En effet, une importante hausse de leur consommation a été observée dans les établissements de santé (ES) français entre 2000 et 2013 (+145%, de 0,014 à 0,033 DDJ/1000 habitants/jour), principalement dans les secteurs de réanimation.

L'objectif de cette étude était de décrire l'évolution des consommations de carbapénèmes dans les ES français, au niveau des secteurs de réanimation, de médecine et de chirurgie, entre 2009 et 2013, afin de constater un éventuel impact des recommandations, mais également d'identifier de potentiels facteurs associés à une réduction de l'utilisation de ces antibiotiques.

Pour cela, nous avons réalisé une étude multicentrique rétrospective basée sur les données de consommation antibiotique, recueillies dans le cadre du réseau national ATB-RAISIN, d'une cohorte stable de secteurs de réanimation, médecine et chirurgie, entre les années 2009 et 2013. L'analyse statistique pour identifier des facteurs associés à une réduction des consommations de carbapénèmes était réalisée par régression logistique à effets aléatoires, univariée puis multivariée (Stata Corp., College Station, TX, USA).

1. RESULTATS

Les données ATB-RAISIN ont permis d'inclure 493 unités (85 de réanimation, 227 de médecine et 181 de chirurgie) issus de 259 ES (soit environ 10% de la totalité des ES français).

La consommation globale de carbapénèmes était plus élevée dans les secteurs de réanimation (73,4 DDJ/1000JH) que de médecine et chirurgie (respectivement 6,2 et 5,4 DDJ/1000JH) durant la période de l'étude.

Cette consommation a globalement augmenté entre 2009 et 2013 dans les 3 secteurs étudiés (+5,65% en réanimation, +24,1% en médecine et +25,1% en chirurgie). En revanche, lorsqu'on observe l'évolution des consommations de carbapénèmes avant et après la diffusion des recommandations, on constate une hausse statistiquement significative sur la période 2009-2010 dans les 3 types de secteurs (+7,5% en réanimation, +23,1% en médecine et +17,8% en chirurgie), alors que pour la période 2011-2013, une baisse statistiquement significative est observée pour les secteurs de réanimation et de médecine (respectivement -2,9% et -1,6% par an) et un ralentissement des consommations en chirurgie (passant de +17,8% à +2,7% par an).

L'analyse multivariée a permis d'identifier certains facteurs comme étant associés de façon indépendante à une probabilité plus importante de réduction des consommations de carbapénèmes : la localisation de l'ES dans l'inter-région Nord-Est, un profil initial de prescription des carbapénèmes élevé (pourcentage de prescription de carbapénèmes par rapport à la prescription globale d'antibiotiques en 2009), et une réduction des consommations de FQ, de glycopeptides et de pipéracilline/tazobactam. En revanche, certains facteurs ont été identifiés comme étant associés de façon indépendante à une plus faible probabilité de réduire les consommations de carbapénèmes au sein d'un secteur : les secteurs de réanimation, une taille de secteur plus importante, les secteurs appartenant à un centre de lutte contre le cancer (CLCC), un profil de prescription initial des C3G élevé, ainsi que la localisation de l'ES dans une région à forte incidence d'entérobactéries productrices de BLSE.

2. DISCUSSION

La diffusion de recommandations nationales sur les carbapénèmes en 2010 semble avoir impacté les consommations de cette classe antibiotique, qui diminuent à partir de 2011 dans les secteurs de réanimation et de médecine, et qui ralentissent dans les secteurs de chirurgie.

Il semble donc qu'il y ait une meilleure adhésion aux recommandations par les prescripteurs des secteurs de réanimation et de médecine que par les chirurgiens. D'autres études ont également observé une moins bonne adhésion aux politiques de bon usage antibiotique par les chirurgiens que par les autres prescripteurs. Des mesures ciblant spécifiquement les chirurgiens pourraient permettre d'améliorer la prescription antibiotique dans ces secteurs.

Cinq facteurs ont été identifiés comme étant associés positivement à une plus forte probabilité de réduction des consommations de carbapénèmes au sein d'un secteur : le premier était la localisation du secteur dans l'inter-région Nord-Est. Le fait d'avoir un profil de prescription initial favorable aux carbapénèmes était également associé à une plus forte probabilité de réduction des consommations de carbapénèmes : cela pourrait s'expliquer par le fait que la marge d'amélioration des pratiques est plus importante dans les secteurs où la prescription de carbapénèmes est importante. Trois autres facteurs associés à une plus grande probabilité de réduction des consommations de carbapénèmes sont les secteurs ayant réduit leurs consommations de FQ, de glycopeptides et de pipéracilline/tazobactam. Ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que les secteurs qui s'engagent à suivre des programmes de bon usage antibiotique améliorent leurs pratiques de prescription antibiotique de façon globale, en particulier pour les classes d'antibiotiques à fort impact écologique.

Cinq facteurs associés négativement à une réduction des consommations de carbapénèmes ont été identifiés : les secteurs de réanimation, ainsi que les secteurs situés dans les CLCC, ont une plus faible probabilité de réduire leurs consommations de carbapénèmes que les autres secteurs. Cela pourrait être expliqué par le type de patients accueillis dans ces secteurs, qui sont plus à même de développer des infections graves, et où l'exposition des patients aux antibiotiques est plus

importante, avec un risque plus élevé d'infections à BMR. Un secteur ayant un nombre de lits plus important est également associé négativement à la réduction des consommations de carbapénèmes : cela peut être lié au nombre plus important de prescripteurs, et donc à une plus grande hétérogénéité en matière de prescription antibiotique, et une plus grande difficulté à atteindre tous les prescripteurs lors de la mise en place de politiques de bon usage antibiotique. Un profil de prescription initial favorable aux C3G était également associé à une plus faible probabilité de réduction des consommations de carbapénèmes au sein du secteur concerné, qui pourrait s'expliquer par une hausse de l'incidence des BMR (en particulier EBLSE) dans les secteurs fortement prescripteurs de C3G, ce qui engendre une plus forte prescription de carbapénèmes. De la même manière, la localisation du secteur dans une zone avec une incidence élevée d'EBLSE était également associée négativement à la réduction des consommations de carbapénèmes.

La diffusion de recommandations nationales sur les carbapénèmes a donc permis d'inverser la tendance à la hausse de la consommation de cette classe d'antibiotique pour les secteurs de réanimation et de médecine, et de ralentir son augmentation en chirurgie. Promouvoir des stratégies de bon usage antibiotique ciblant les C3G pourrait s'avérer efficace pour réduire la prescription de carbapénèmes.

RESEARCH

Open Access



Higher third-generation cephalosporin prescription proportion is associated with lower probability of reducing carbapenem use: a nationwide retrospective study

Allison Muller^{1,2}, Xavier Bertrand^{1,2}, Anne-Marie Rogues^{3,4}, Muriel Péfau⁴, Serge Alfandari⁵, Rémy Gauzit⁶, Catherine Dumartin^{3,4}, Houssein Gbaguidi-Haore^{1,2,7*}  and on behalf of the ATB-RAISIN network steering committee

Abstract

Background: The ongoing extended spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) pandemic has led to an increasing carbapenem use, requiring release of guidelines for carbapenem usage in France in late 2010. We sought to determine factors associated with changes in carbapenem use in intensive care units (ICUs), medical and surgical wards between 2009 and 2013.

Methods: This ward-level multicentre retrospective study was based on data from French antibiotic and multidrug-resistant bacteria surveillance networks in healthcare facilities. Antibiotic use was expressed in defined daily doses per 1000 patient-days. Factors associated with the reduction in carbapenem use (yes/no) over the study period were determined from random-effects logistic regression model (493 wards nested within 259 healthcare facilities): ward characteristics (type, size...), ward antibiotic use (initial antibiotic use [i.e., consumption of a given antibiotic in 2009], initial antibiotic prescribing profile [i.e., proportion of a given antibiotic in the overall antibiotic consumption in 2009] and reduction in the use of a given antibiotic between 2009 and 2013) and regional ESBL-PE incidence rate in acute care settings in 2011.

Results: Over the study period, carbapenem consumption in ICUs ($n = 85$), medical ($n = 227$) and surgical wards ($n = 181$) was equal to 73.4, 62 and 5.4 defined daily doses per 1000 patient-days, respectively. Release of guidelines was followed by a significant decrease in carbapenem use within ICUs and medical wards, and a slowdown in use within surgical wards. The following factors were independently associated with a higher probability of reducing carbapenem use: location in Eastern France, higher initial carbapenem prescribing profile and reductions in consumption of fluoroquinolones, glycopeptides and piperacillin/tazobactam. In parallel, factors independently associated with a lower probability of reducing carbapenem use were ICUs, ward size increase, wards of cancer centres, higher initial third-generation cephalosporin (3GC) prescribing profile and location in high-risk regions for ESBL-PE.

(Continued on next page)

* Correspondence: hhgbaguidi@chu-besancon.fr

¹University Hospital of Besançon, Infection Control Department, F-25030 Besançon, France

²University Bourgogne-Franche-Comte, UMR 6249 Chrono-Environnement, F-25030 Besançon, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

(Continued from previous page)

Conclusions: Our study suggests that a decrease in 3GCs in the overall antibiotic use and the continuation of reduction in fluoroquinolone use, could allow reducing carbapenem use, given the well-demonstrated role of 3GCs and fluoroquinolones in the occurrence of ESBL-PE. Thus, antibiotic stewardship programs should target wards with higher 3GC prescription proportions to reduce them.

Keywords: Carbapenem, Antibiotic use, Antibiotic stewardship, ESBL, Multidrug-resistant bacteria

Background

The ongoing extended spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) pandemic, mainly *Escherichia coli*, has led to an increasing use of carbapenems, which are considered as ‘last-line’ treatment against these multidrug-resistant (MDR) bacteria. This increasing carbapenem consumption worldwide [1–3], has accelerated the occurrence and spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) [4], which can lead to situations of therapeutic dead end. In France, the number of CPE cases has been increasing since 2010, and in an epidemic pattern in some regions [5]. In addition, more and more cases are no longer related to a foreign country [6]: from 29% of cases in 2010 to 58% in 2015. Lastly, according to the classification of the European survey of CPE (EuSCAPE), France is currently at epidemiological stage 4 of CPE spread [7], which corresponds to ‘multiple epidemiologically-related outbreaks occurring in different health districts, suggesting an interregional autochthonous inter-institutional transmission’. Saving antibiotic resources, particularly carbapenems, has become a global public health priority [8, 9], especially since the pipeline of new antibiotics is drying up [10]. Therefore, French guidelines for carbapenems have been released in late 2010 to limit their use and improve the prescribing practices of this antibiotic class [11]. In French healthcare facilities (HCFs), carbapenem consumption has undergone a significant rise of 145% between 2000 and 2013 [12]: from 0.014 to 0.033 defined daily doses (DDD) per 1000 inhabitants and per day. This high consumption level is mainly observed in intensive care units (ICUs) [13], although carbapenem use according to hospital wards has been scarcely studied. In this study, we sought to evaluate changes in carbapenem use in ICUs, medical and surgical wards of French HCFs between 2009 and 2013, and to determine factors associated with the reduction in use of this antibiotic class.

Methods

Design, setting and study period

This multicentre retrospective study at the ward level was mainly based on data from the ATB-RAISIN network (RAISIN stands for network for warning, investigation and surveillance of nosocomial infections), which is

responsible for the surveillance of antibiotic consumption in French HCFs. We included a stable cohort of ICUs, medical and surgical wards of HCFs that participated in the surveillance every year from 2009 to 2013 on a voluntary basis. The geographical location of these HCFs refers to Coordinating Centres for Nosocomial Infection Control, distributed in five areas (North, West, South-west, East and South-east), each including several administrative regions.

Data collection

The ATB-RAISIN surveillance network retrospectively collected each year various types of data: (i) ward characteristics (type, size in number of beds, type of HCF from which it was derived, geographical location, and activity, expressed in number of patient-days), and (ii) inpatient antibiotic use, expressed in DDDs per 1000 patient-days (PD), in accordance to the Anatomical Therapeutic Chemical-DDD classification from the WHO [14]. Data on antibiotic use (dispensing data) were retrieved from pharmacy records, as described elsewhere [15]. Such data related to all antibiotic prescriptions whatever the context of treatment initiation (empirical or based on bacteriological results). Besides carbapenems (J01DH) and the overall antibiotic consumption (J01 + P01AB + J04AB02), the following antibiotics were studied: third-generation cephalosporins (3GCs, J01DD + J01DE + J01DC07), fluoroquinolones (J01MA), aminoglycosides (J01G), aminopenicillins \pm β -lactamase inhibitors (J01CA01 + 02 + 04 + J01CR01 + 02), imidazoles (J01XD + P01AB), glycopeptides (J01XA), piperacillin/tazobactam (J01CR05) and other potential alternatives to carbapenems for treating ESBL-PE infections (fosfomycin J01XX01, nitrofurantoin J01XE01, pivmecillinam J01CA08, temocillin J01CA17, tigecycline J01AA12 and ceftioxin J01DC01) [16]. Moreover, the BMR-RAISIN network, which is responsible for the national surveillance of MDR bacteria in HCFs, provided data on ESBL-PE in acute care settings aggregated at the level of French regions. These data allowed taking into account the regional context in which a given ward operated in terms of ESBL-PE risk. Data generated from the laboratory, including antimicrobial susceptibility test results were only available for a few HCFs. Therefore, these data could not be considered in this work.

Data analysis

Temporal trends in carbapenem use within wards were explored by calculating two indicators: the relative change (and its 95% confidence interval [CI]) and the annual growth rate of this consumption (obtained by dividing the relative change by the number of years of the relevant time period). These indicators were computed for various time periods: before the release of guidelines (2009–10), after the release of guidelines (2011–13) and over the whole of the study period (2009–13). These guidelines [11] aimed to specify indications, at the time, for the four available carbapenem molecules (doripenem has since been withdrawn from the French market) with the following rules of good clinical practice: carbapenem prescribing should be limited to nosocomial infections due to MDR Gram-negative bacteria, absence of a carbapenem-sparing alternative, empirical treatment with 48–72 h re-assessment and de-escalation using carbapenem-sparing regimen and limitation of ertapenem to ESBL-PE urinary tract infections treatment without alternative. We assumed that these guidelines, released in late 2010, were gradually implemented from 2011 within French HCFs through their antibiotic stewardship programs (ASPs) and driven by their ASP committee, especially the mandatory antibiotic advisor. To take into account the clustered structure of data (wards nested within HCFs), a random-effects logistic regression analysis was performed to determine factors associated with the reduction in carbapenem use. Indeed, traditional regression techniques, by ignoring this data structure and possible correlation of data, may lead to biased statistical inferences [17]. The binary outcome variable was the reduction in carbapenem use (yes/no) between 2009 and 2013. Independent variables were the following:

- ward characteristics;
- ward antibiotic use: initial antibiotic use (i.e., consumption of a given antibiotic in 2009), initial antibiotic prescribing profile (i.e., proportion in percent of a given antibiotic in the overall antibiotic consumption in 2009) and reduction in the use of a given antibiotic (binary variable: yes/no) between 2009 and 2013;
- regional ESBL-PE incidence rate in acute care settings in 2011, which was converted in binary data with the median as cut-off: a given ward was located in 'high-risk region' or in 'low-risk region' for ESBL-PE.

First, a univariable random-effects logistic regression analysis was carried out to assess crude relationship between the outcome variable and each independent variable. Second, to determine factors independently associated with the outcome, a multivariable random-effects logistic

regression model was built by introducing all independent variables with a *p* value of less than 0.20 in univariable analysis except 'type of ward' and 'initial overall antibiotic use' that were forced into the model due to a strong presumption of confounding effect. A *p* value of less than 0.05 was considered as statistically significant. Analyses were conducted using the software package Stata, version 14.1 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

Results

Ward characteristics

Data on participating wards are presented Table 1. A total of 493 wards from 259 HCFs (approximately 10% of French HCFs) were included in this study (85 ICUs, 227 medical wards and 181 surgical wards). These wards were from general hospitals at 78.8%, 61.2% and 52.5% for ICUs, medical and surgical wards, respectively.

Trends in antibiotic use

As the overall antibiotic consumption during the study period (2009–13), carbapenem consumption was higher in ICUs than in medical and surgical wards (Table 2): 73.4, 6.2 and 5.4 DDD/1000 PD, respectively. Additionally, in terms of initial carbapenem prescribing profile, data (medians) were the following: 3.8% (range, 0.2 to 14.6%) in ICUs, 0.5% (range, 0 to 6%) in medical wards and 0.4% (range, 0 to 4%) in surgical wards. Between 2009 and 2013, the overall antibiotic use slightly decreased in ICUs (from 1487 to 1479 DDD/1000 PD; – 0.52%) and in medical wards (from 622 to 616 DDD/1000 PD; – 0.89%), whereas it exhibited a moderate increase in surgical wards (from 592 to 625 DDD/1000 PD; + 5.68%). Regarding carbapenem use over the study period, relative changes showed an increase across the three types of wards (Fig. 1): ICUs (+ 5.65%), medical wards (+ 24.1%) and surgical wards (+ 25.1%). Interestingly, this increase did not affect 201 out of 493 (40.8%) wards included, in which we observed a reduction in carbapenem use: 38.8% (33/85) of ICUs, 41.9% (95/227) of medical wards and 40.3% (73/181) of surgical wards. Exploring temporal trends in carbapenem use before the release of guidelines (2009–10) revealed a statistically significant increase across the three types of wards (Fig. 1): ICUs (+ 7.5%), medical wards (+ 23.1%) and surgical wards (+ 17.8%). The time period after the release of guidelines (2011–13) was followed by, on the one hand, a trend reversal in carbapenem use in ICUs and medical wards (negative annual growth rate of consumption: – 2.9% and – 1.6%, respectively) and, on the other hand, a slowdown in this consumption in surgical wards (annual growth rate of consumption declined from + 17.8% to + 2.7%). We should also point out that the statistically significant decrease in carbapenem use after the release of guidelines within ICUs (– 4.9% [95% CI, – 6.4 to – 3.3]) and medical wards (– 4.6%

Table 1 Characteristics of participating hospital wards across France

Characteristic	ICU wards, N = 85	Medical wards, N = 227	Surgical wards, N = 181
No. of beds in 2013, median (interquartile range)	12 (9–16)	72 (36–150)	63 (44–99)
Type of HCF			
- University hospital	4 (4.7%)	4 (1.8%)	4 (2.2%)
- General hospital	67 (78.8%)	139 (61.2%)	95 (52.5%)
- Private hospital	9 (10.6%)	51 (22.5%)	71 (39.2%)
- Cancer centre	0	6 (2.6%)	6 (3.3%)
- Local hospital	0	17 (7.5%)	0
- Rehabilitation and long-term care facility	0	5 (2.2%)	0
- Military hospital	5 (5.9%)	5 (2.2%)	5 (2.8%)
Geographical area			
- North	30 (35.3%)	50 (22%)	45 (24.9%)
- West	9 (10.6%)	25 (11%)	17 (9.4%)
- East	14 (16.5%)	45 (19.8%)	36 (19.9%)
- South-east	12 (14.1%)	33 (14.5%)	31 (17.1%)
- South-west	20 (23.5%)	74 (32.6%)	52 (28.7%)

ICU intensive care unit; HCF type of healthcare facility from which the hospital ward included in the study was derived

[95% CI, – 5.8 to – 3.4]) was more marked in 2012. By contrast, the carbapenem use within surgical wards only displayed a downward trend (– 1.3% [95% CI, – 3.2 to + 0.7]) between 2011 and 2012, which did not reach statistical significance. As regards other antibiotic use (Table 2), in almost all cases where an upward trend was noted over the five-year study period, this increase was greater in surgical wards than in ICUs and medical wards (e.g., 3GC use). Conversely, in case of downward trend recorded, the decrease was absent or lesser in surgical wards than in other wards (e.g., fluoroquinolone use). It should also noteworthy that initial 3GC prescribing profile medians varied as

follows: 13.3% (range, 6.2 to 28.2%) in ICUs, 8.7% (range, 1.4 to 30.4%) in medical wards and 4.8% (range, 0 to 19.3%) in surgical wards. Moreover, initial fluoroquinolone prescribing profile medians were: 13.7% (range, 2.6 to 33.3%) in ICUs, 16.6% (range, 5.7 to 32.5%) in medical wards and 13.1% (range, 2.8 to 33.4%) in surgical wards.

Factors associated with the reduction in carbapenem use

Statistical analysis results are reported in Table 3. Surprisingly, univariable analysis detected no significant difference in reducing carbapenem use according to ward characteristics. In contrast, as regards antibiotic use, wards

Table 2 Use of carbapenems and other antibiotic classes in hospital wards across France, 2009–2013

Antibiotic use, DDDs per 1000 patient-days (RC) ^a	ICU wards, N = 85	Medical wards, N = 227	Surgical wards, N = 181
All antibiotics	1487 (–0.52%)	615 (–0.89%)	607 (+ 5.68%)
Carbapenems	73.4 (+ 5.65%)	6.2 (+ 24.1%)	5.4 (+ 25.1%)
- Imipenem	62.1 (–0.74%)	5.3 (+ 13.9%)	4.2 (+ 27.5%)
- Meropenem	5.3 (+ 285%)	0.36 (+ 195%)	0.23 (+ 10.9%)
- Ertapenem	4.87 (–20.4%)	0.52 (+ 45.3%)	0.86 (– 13.3%)
- Doripenem	1.17 (–16.7%)	0.04 (+ 208%)	0.06 (+ 11.25%)
Aminopenicillins ± β-lactamase inhibitors	41.7 (–2.86%)	318 (–1.65%)	268 (+ 0.94%)
Piperacillin/tazobactam	90.1 (+ 34.7%)	8.6 (+ 79%)	8 (+ 10.9%)
Third-generation cephalosporins	205.9 (+ 0.78%)	60.4 (+ 18.9%)	38.1 (+ 33.2%)
Fluoroquinolones	177.2 (–24.2%)	88.4 (– 21.3%)	75.1 (– 13.1%)
Aminoglycosides	106.1 (+ 3.35%)	12.4 (– 6.98%)	25.4 (+ 13.8%)
Glycopeptides	59.6 (– 23.2%)	9.8 (– 5.1%)	10.3 (+ 23.6%)
Imidazoles	61.9 (– 3.93%)	20.2 (+ 20.6%)	39.6 (+ 9.96%)

DDD defined daily dose; ICU intensive care unit; RC relative change (%) between 2009 and 2013

^aPooled means in DDDs per 1000 patient-days and relative changes in percent

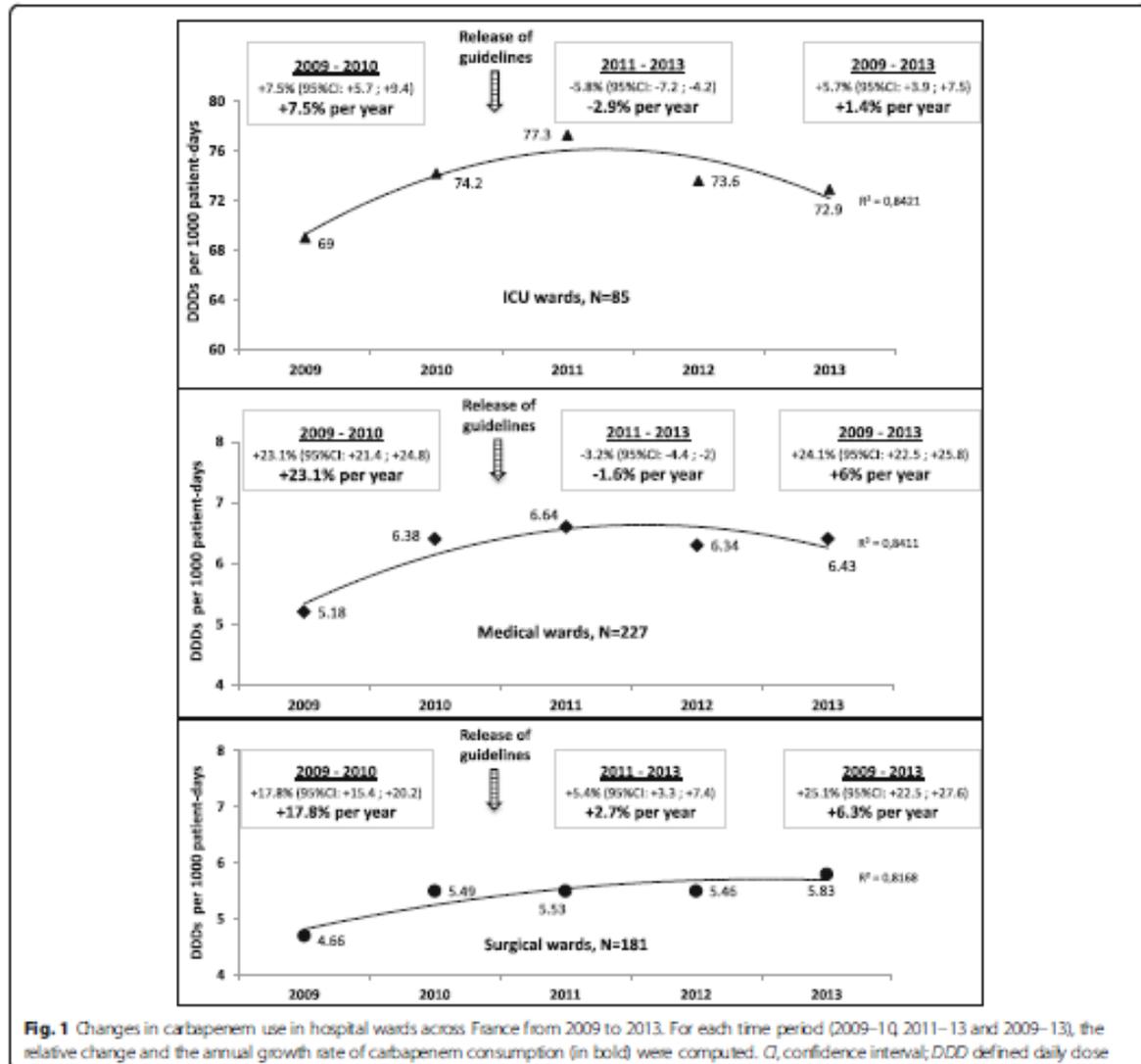


Fig. 1 Changes in carbapenem use in hospital wards across France from 2009 to 2013. For each time period (2009–10, 2011–13 and 2009–13), the relative change and the annual growth rate of carbapenem consumption (in bold) were computed. CI, confidence interval; DDD defined daily dose

that recorded a decline in their overall antibiotic use reduced more often their carbapenem use (univariable analysis, $p = 0.003$). In multivariable analysis (Table 3), the following factors were independently associated with a higher probability of reducing carbapenem use: a geographical location in Eastern France in comparison with South-eastern area of the country, a higher initial carbapenem prescribing profile and the reductions in consumption of fluoroquinolones, glycopeptides and piperacillin/tazobactam. Furthermore, other factors were independently associated with a lower probability of reducing carbapenem use: ICU wards (vs. medical wards), ward size increase, wards of cancer centres (vs. wards of general hospitals), a higher initial 3GC prescribing profile and location in a high-risk region for ESBL-PE.

Discussion

Antibiotic use and potential impact of guidelines on carbapenem use

In comparison with the meta-analysis of Bitterman et al. [18], our study showed that antibiotic consumption in ICUs and medical wards was lower in France than in other countries worldwide: for overall antibiotic use (1487 vs. 1563 DDD/1000 PD in ICUs and 615 vs. 677 DDD/1000 patient-days in medical wards), as well as for specific antibiotic classes, including carbapenems (73.4 vs. 109 DDD/1000 PD in ICUs and 6.2 vs. 16 DDD/1000 PD in medical wards). In the current study, the release of guidelines for carbapenems in late 2010 was followed by a significant decrease or a slowdown in their usage in French hospital wards. This finding suggests a potential

Table 3 Factors associated with the reduction in carbapenem use from random-effects logistic regression model

Variable	Univariable analysis		Multivariable analysis		
	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i> ^a	95% CI
Type of ward (reference: Medical)					
ICU	0.94	0.83	0.07	0.005	0.01–0.46
Surgical	0.95	0.81	0.66	0.19	0.35–1.23
Ward size in 2013, per increase of 50 beds	0.90	0.14	0.79	0.02	0.64–0.97
Type of HCF (reference: General hospital)					
University hospital	0.42	0.35	0.28	0.25	0.03–2.39
Private hospital	1.06	0.85	0.66	0.28	0.31–1.40
Cancer centre	0.37	0.29	0.09	0.04	0.01–0.88
Local hospital	2.33	0.18	1.19	0.83	0.25–5.54
Rehabilitation and long-term care facility	0.38	0.50	0.24	0.40	0.01–6.59
Military hospital	0.43	0.34	0.18	0.09	0.02–1.28
Geographical area (reference: South-east)					
North	1.42	0.42	2.33	0.09	0.88–6.16
West	1.15	0.80	1.09	0.90	0.30–3.94
East	1.93	0.15	3.11	0.03	1.10–8.77
South-west	1.78	0.17	1.57	0.36	0.60–4.12
Antibiotic use, DDDs per 1000 patients-days					
Initial CBP use ^b	1.01	0.01	0.97	0.08	0.95–1.00
Initial prescribing profile of CBPs ^c	1.22	0.002	3.16	< 0.001	1.88–5.34
Initial 3GC use ^b	1.00	0.79			
Initial prescribing profile of 3GCs ^c	0.97	0.16	0.89	0.002	0.83–0.96
Reduction in 3GC use ^d	1.34	0.23			
Initial FQ use ^b	1.00	0.25			
Initial prescribing profile of FQs ^c	1.02	0.29			
Reduction in FQ use ^d	2.21	0.004	2.3	0.02	1.17–4.53
Initial AG use ^b	1.00	0.50			
Initial prescribing profile of AGs ^c	0.97	0.44			
Reduction in AG use ^d	1.56	0.06	1.13	0.67	0.65–1.96
Initial AP ± BLI use ^b	1.00	0.83			
Initial prescribing profile of AP±BLIs ^c	1.00	0.99			
Reduction in AP ± BLI use ^d	1.10	0.68			
Initial Imidazole use ^b	1.00	0.98			
Initial prescribing profile of imidazoles ^c	0.97	0.45			
Reduction in imidazole use ^d	1.65	0.03	1.50	0.15	0.87–2.59
Initial GP use ^b	1.00	0.95			
Initial prescribing profile of GPs ^c	0.97	0.61			
Reduction in GP use ^d	1.83	0.01	1.98	0.02	1.13–3.45
Initial TZP use ^b	1.00	0.99			
Initial prescribing profile of TZPs ^c	0.95	0.33			
Reduction in TZP use ^d	4.24	< 0.001	4.02	< 0.001	1.99–8.14
Initial use of other alternatives to CBPs ^b	1.00	0.88			
Initial prescribing profile of other alternatives to CBPs ^c	1.31	0.25			
Reduction in the use of other alternatives to CBPs ^d	1.07	0.79			

Table 3 Factors associated with the reduction in carbapenem use from random-effects logistic regression model (Continued)

Variable	Univariable analysis		Multivariable analysis		
	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i> ^a	95% CI
Initial overall antibiotic use ^b	1.00	0.72	1.00	0.97	0.99–1.01
Reduction in the overall antibiotic use ^c	2.02	0.003	1.38	0.29	0.76–2.51
Region with high ESBL-PE incidence rate in acute care settings ^d	0.65	0.12	0.40	0.01	0.19–0.82

OR odds ratio, CI confidence interval, ICU intensive care unit, HCF healthcare facility, DDD defined daily dose, CBP carbapenem, 3GC third-generation cephalosporin, FQ fluoroquinolone, AG aminoglycoside, AP ±BL aminopenicillin ± β-lactamase inhibitor, GP glycopeptide, TZP piperacillin/tazobactam, ESBL-PE extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*

^aSignificant associations (*p* < 0.05) from multivariable analysis are highlighted in bold italic

^bConsumption of a given antibiotic in 2009

^cProportion (%) of a given antibiotic in the total antibiotic consumption in 2009

^dReduction in the consumption of a given antibiotic between 2009 and 2013

^eData from the French multidrug-resistant bacteria surveillance network, BMR-RANSIN, 2011

impact of these guidelines on reducing carbapenem use. Additionally, the magnitude of this impact appears more marked in ICUs and medical wards than in surgical wards. These guidelines fitted into the framework of the French national antibiotic action plans (initiated in 2001, the latest iteration being 2011–2016) [9] from the French Ministry of Health. The latter required from each HCF: (i) implementation of an ASP since 2002 and (ii) an annual public reporting of the compliance since 2007 with specific antimicrobial stewardship performance indicators, in order to enhance rational antibiotic use [19]. As with carbapenems, trends in the usage of other antibiotics suggest that efforts for curbing antibiotic overuse are more frequently successful in ICUs and medical wards than in surgical wards. This finding is consistent with a study carried out at the Zurich University Hospital, which reported a higher proportion of inappropriate therapeutic antibiotic use in surgical wards (49.3%), in comparison with ICU (32.4%) and medical wards (32.9%) [20]. Other studies [21, 22] showed in surgeons a poor adherence to ASP, sometimes even following an educational intervention program. Some factors specific to surgeons may explain this fact, such as lack of extensive training in infectious diseases and antibiotic usage of most surgical training programs [23]. Therefore, a special effort should be made for surgeons in ASP interventions that aim at reducing carbapenem use.

Factors modifying the probability of reducing ward-level carbapenem use

The multivariable analysis identified five factors positively associated with the reduction in carbapenem use. First, a geographical location in Eastern France was associated with a higher probability of reducing carbapenem use compared with a location in South-eastern of the country. This could be a result of specific local situations. We could cite as an example, the increasing spread of CPE, in a region previously hit by a major vancomycin-resistant enterococci outbreak [24], which may have prompted a better compliance with prudent

carbapenem use to lower selection pressure. All other things being equal, including initial overall antibiotic use, a 1% increase in initial carbapenem prescribing profile was associated with more than threefold increase in the probability of reducing carbapenem use. Such an observation could be due to the fact that it is probably easier to reduce carbapenem use within wards with high proportions of carbapenems in the initial overall antibiotic use than within wards that use them sparingly. Indeed, in these wards with a high initial carbapenem prescribing profile, there was likely a greater room for improvement in terms of proper carbapenem use, notably through de-escalation strategies, which are still insufficiently implemented [25]. Lastly, wards, which reduced their consumptions of fluoroquinolones, glycopeptides and piperacillin/tazobactam, reduced more frequently their carbapenem use. Maybe this reflects what is covered by the positive and significant association between the reduction in overall antibiotic use and the reduction in carbapenem use in univariable analysis. This association was not significant in multivariable analysis. Furthermore, about the variable 'reduction in fluoroquinolone use', this could be also interpreted as a result of the involvement of fluoroquinolones in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria [26], including ESBL-PE. Indeed, the reduction in fluoroquinolone use decreased the ESBL-PE risk and therefore the recourse to carbapenems. Moreover, this reduction in fluoroquinolone use is probably due to multiple ASP interventions within French HCFs and release of national guidelines, especially for urinary tract infections [27–29]. Clearly, the decrease in fluoroquinolone use over the study period has been partly achieved thanks to a shift of the antibiotic prescribing towards 3GCs and piperacillin/tazobactam, of which consumptions increased while overall antibiotic use remained almost stable. Besides, the positive association between the reduction in piperacillin/tazobactam use and the reduction in carbapenem use was surprising in view of the potential role of piperacillin/tazobactam as a carbapenem-sparing antibiotic. An

optimistic explanation could be the 'virtuous cycle' hypothesis, with a global improvement in prescribing, resulting in a decrease of all previously overprescribed antibiotics. In parallel, five other factors were negatively associated with reduction in carbapenem use. ICUs and wards of cancer centres had probabilities of reducing carbapenem use which were about 90% lower than those of medical wards and wards of general hospitals, respectively. Such a finding is consistent, given a higher severity and a more frequent previous antibiotic exposure in patients in these acute care settings, leading to a greater risk for developing severe infections with resistant Gram-negative bacteria [30]. Therefore, carbapenem prescribing can be less frequently avoidable. A 50-bed increase in ward size was associated with a 21% decrease in the probability of reducing carbapenem use. To explain this result, we assume that the number of doctors prescribing antibiotics increases with the ward size. It is likely that interventions conducted by ASP committees, which aim at promoting the proper use of carbapenems are harder to implement within larger wards, especially since the heterogeneity of antibiotic prescribing is possibly higher [31]. Lastly, a 1% increase in the initial prescribing profile of 3GCs was associated with 11% decrease in the probability of reducing carbapenem use, and this for the same level of initial overall antibiotic use. Likewise, wards located in high-risk regions for ESBL-PE exhibited a 60% decrease in the probability of reducing carbapenem use. The explanation for these two last findings is to be found in the ESBL-PE risk, which is promoted by 3GC use [26], and thus leads to more frequent carbapenem use. It should be recalled that 3GC use remained stable or increased between 2009 and 2013 across the three types of wards. Hence, the reduction in 3GC use appears as an essential factor in future ASPs aiming to reduce carbapenem prescribing. To a lesser extent, this is also the case for the reduction in fluoroquinolone use, which is already in progress and must be continued. For example, the retrospective multicentre study from Batard et al. [32], regarding emergency department patients treated for community-acquired pneumonia, revealed that use of 3GCs and fluoroquinolones was avoidable in 70% and 52% of cases, respectively. These antibiotics could be replaced with aminopenicillins ± β -lactamase inhibitors. Furthermore, recent applications of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry (MS) for rapid detection of antibiotic resistance offer promising perspectives for optimizing antibiotic prescribing in clinical practice [33, 34]. In other terms, MALDI-TOF MS, in addition to being a technology for pathogen identification, could be a valuable tool for early therapeutic guidance by allowing for example an early de-escalation whenever possible. Nevertheless, in all

cases, the issue of adherence to the guidelines is central to the success of such developments.

Limitations

This ward-level multicentre retrospective study is subject to various limitations. First, no patient-level confounding factor has been taken into account. Consequently, case-mix and potential ecological bias inherent to this type of study could not be controlled. Second, associations are suggestive and do not necessarily imply a cause-effect relationship. Therefore, these findings must be confirmed through randomized controlled intervention studies exploring joint effects of individual- and group-level factors. Third, we had no data regarding ASPs in HCFs enrolled in the study. As a result, we could not measure the implementation of carbapenem use guidelines. Fourth, DDD measurement presents biases mentioned elsewhere [35], including as a metric to study the impact of antibiotic stewardship. Fifth, no data was available regarding compliance with infection prevention and control measures. Indeed, hand hygiene, barrier precautions and carrier screening, by avoiding the spread of MDR bacteria, may influence carbapenem use. Additionally, none information on the occurrence of MDR bacteria outbreaks within HCFs was available in this study.

Conclusions

Despite these caveats, our study, carried out on a national scale, in a large number of hospital wards, suggests that a decrease in 3GC proportion in the overall antibiotic use, as well as the continuation of the reduction in fluoroquinolone use, could allow reducing ward-level carbapenem use. Thus, in their future interventions, ASPs should target not only wards with a higher carbapenem use, but also those with a higher 3GC prescription proportion to conduct actions focusing on both 3GCs and carbapenems to preserve the effectiveness of these antibiotics in French HCFs.

Abbreviations

3GC: Third-generation cephalosporin; 95% CI: Confidence interval; ASP: Antibiotic stewardship program; CPE: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*; DDD: Defined daily dose; ESBL-PE: Extended spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; HCF: Healthcare facility; ICU: Intensive care unit; MALDI-TOF MS: Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry; MDR: Multidrug-resistant; PD: Patient-day

Acknowledgements

The authors thank the French healthcare facilities that contributed to data collection within the framework of ATB-RAISIN and ATB-BMR networks. **ATB-RAISIN network steering committee:** Serge Afandari, Anne Berger-Carbonne, Xavier Bertrand, Sandrine Bousset, Anne-Claude Grémieux, Catherine Dumartin, Pascal Fasca, Rémy Gauzit, Marine Giard, Anne Ingels, François L'Héritier, Ludvine Lacavé, Patricia Le Goridec, Anais Machut, Sylvie Maugeat, Loïc Mouchot, Muriel Péfau, Anne-Marie Rogues, Berndt Schlemmer, Héliane Sénéchal, Sophie Touratier.

Funding

The ATB-RAISIN network is partly funded by the French Institute for Public Health Surveillance (InVS – Santé Publique France).

Availability of data and materials

The datasets used and analysed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request and with permission of the ATB-RAISIN network steering committee.

Authors' contributions

CD, MP and HGH wrote the study project. CD and MP were responsible for collection and validation of data within the framework of the ATB-RAISIN network. AM, XB, AMR, MP, SA, RG, CD and HGH participated in the analysis and the interpretation of the data. AM and HGH prepared the first and revised draft of the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Ethics approval and consent to participate

In this study, we analysed aggregated and anonymous data. Therefore, ethical approval and informed consent were not required.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹University Hospital of Besançon, Infection Control Department, F-25030 Besançon, France. ²University Bourgogne-Franche-Comte, UMR 6249 Chrono-Environnement, F-25030 Besançon, France. ³University Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France. ⁴CHU Bordeaux, Southwest Centre for Infection Prevention and Control, F-33000 Bordeaux, France. ⁵Gustave Dron Hospital, Infectious Diseases Department, F-59208 Tourcoing, France. ⁶AP-HP, Cochin University Hospital, Infectious Diseases Department, F-75014 Paris, France. ⁷Service d'Hygiène Hospitalière, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Hôpital Jean Minjot, 3 Bd Fleming, 25030, Besançon, Cedex, France.

Received: 27 September 2017 Accepted: 12 January 2018

Published online: 22 January 2018

References

- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2014.
- Van Boedel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell B, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):742–50.
- Goel N, Watal C, Oberoi JK, Raveendran R, Datta S, Prasad KI. Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi, India. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(7):1625–30.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. In: Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-net). Stockholm: ECDC; p. 2017.
- Santé Publique France. Episodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France. Situation épidémiologique du 4 septembre 2015. 2015. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/>. Accessed 02 Dec 2016.
- Santé Publique France. Situation épidémiologique. Episodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) en France, 2004 à 2015. Données au 31 décembre 2015. 2017. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/EpisodimpliquantdesEPCenFrance-Situationepidemiologique-du31decembre2015>. Accessed 31 Mar 2017.
- Abiger B, Glanier C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, may 2015. *Euro Surveill*. 2015;20(45).
- Carlet J, Rambaud C, Pulcini C. Save antibiotics: a call for action of the world alliance against antibiotic resistance (WAAAR). *BMC Infect Dis*. 2014;14(436).
- French Ministry of Health. National alert Plan on antibiotics, 2011–2016 [in French]. 2011. http://socialsante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DERINTEF.pdf. Accessed 02 Dec 2016.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE. An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1–12.
- Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. *Antibiotiques*. 2010;12(4):183–9.
- ANSM. L'évolution des consommations antibiotiques en France entre 2000 et 2013. ANSM: Saint Denis; 2014.
- Santé Publique France. Surveillance de la consommation des antibiotiques, Réseau ATB-Raisin - Résultats 2015. 2017. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques>. Accessed 12 Jun 2017.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 2013. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed 02 Dec 2016.
- Dumartin C, L'Heriteau F, Pefau M, Bertrand X, Jarno P, Bouzat S, et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(9):2028–36.
- Foumier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plesiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia Coli* infections. *Med Mal Infect*. 2013;43(2):62–6.
- Goldstein H. *Multilevel Statistical Models*. 4th ed. London: Wiley; 2011.
- Bitterman R, Hussein K, Leibovici L, Carmeli Y, Paul M. Systematic review of antibiotic consumption in acute care hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(6):561 e7–e19.
- Trivedi KK, Dumartin C, Gilchrist M, Wade P, Howard P. Identifying best practices across three countries: hospital antimicrobial stewardship in the United Kingdom, France, and the United States. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(Suppl 3):S170–8.
- Cusini A, Rampini SK, Barsal V, Ledergerber B, Kuster SP, Ruef C, et al. Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: a prevalence survey. *PLoS One*. 2010;5(11):e14011.
- Knox MC, Edge M. Educational antimicrobial stewardship intervention ineffective in changing surgical prophylactic antibiotic prescribing. *Surg Infect*. 2016;17(2):204–8.
- Rizan C, Phee J, Boardman C, Khara G. General surgeon's antibiotic stewardship: climbing the Rogers diffusion of innovation curve-prospective cohort study. *Int J Surg*. 2017;40:78–82.
- Cakmakci M. Antibiotic Stewardship programmes and the surgeon's role. *J Hosp Infect*. 2015;89(4):264–6.
- Herard S, Loziewski A, Aissa N, Jouzeau N, Rabaud C. Evaluation of the duration of vanA vancomycin-resistant enterococcus faecium carriage and clearance during a large-scale outbreak in a region of eastern France. *Am J Infect Control*. 2011;39(2):169–71.
- Gauzit R, Pean Y, Alfandari S, Bru JP, Bedos JP, Rabaud C, et al. Carbapenem use in French hospitals: a nationwide survey at the patient level. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(9):707–12.
- Gaaguid-Haore H, Dumartin C, L'Heriteau F, Pefau M, Hocquet D, Rogues AM, et al. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. *J Antimicrob Chemother*. 2013;66(2):461–70.
- Doco-Lecompte T, Demore B, Herard S, Rughoo L, Burty C, Rondelot G, et al. Relevance of fluoroquinolone use in hospitals in the Lorraine region of France before and after corrective measures: an investigation by the Antibior network. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(2):86–92.
- Lafautie M, Porcher R, Donay JL, Touzart S, Molina JM. Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* and fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas Aeruginosa* isolation rates: a 10 year study. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(4):1010–5.

29. Slekovec C, Leroy J, Vernaz-Hégl N, Faller JP, Sekli D, Hoen B, et al. Impact of a region wide antimicrobial stewardship guideline on urinary tract infection prescription patterns. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(2):325–9.
30. Wilson AP, Livermore DM, Otter JA, Warren RE, Jenks P, Enoch DA, et al. Prevention and control of multi-drug-resistant gram-negative bacteria: recommendations from a joint working party. *J Hosp Infect*. 2014;92(Suppl 1):S1–44.
31. Córdoba G, Siensma V, Lopez-Valcarcel B, Bjerum L, Ulor C, Aabenhus R, et al. Prescribing style and variation in antibiotic prescriptions for sore throat: cross-sectional study across six countries. *BMC Fam Pract*. 2015;16(7).
32. Batard F, Lecadet N, Goffinet N, Hardouin JB, Lepelletier D, Potel G, et al. High variability among emergency departments in 3rd-generation cephalosporins and fluoroquinolones use for community-acquired pneumonia. *Infection*. 2015; 43(6):681–9.
33. Clark AE, Kaleta EJ, Arora A, Wolk DM. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):547–603.
34. Jung JS, Popp C, Sparbier K, Lange C, Kostrzewa M, Schubert S. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for rapid detection of beta-lactam resistance in Enterobacteriaceae derived from blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2014;52(3): 924–30.
35. Morris AM. Antimicrobial stewardship programs: appropriate measures and metrics to study their impact. *Current treatment options in infectious diseases*. 2014;6(2):101–12.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



AUTRE TRAVAIL PERSONNEL : LE BULLETIN D'OSCAR (MAI 2016)

LA CONSOMMATION ANTIBIOTIQUE ET LA RESISTANCE BACTERIENNE DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE EN BOURGOGNE FRANCHE-COMTE : RESULTATS 2014

OSCAR est l'observatoire de la consommation antibiotique et de la résistance bactérienne en Bourgogne Franche-Comté, initialement pour les secteurs hospitalier et communautaire, et plus récemment étendu au secteur médico-social.

Chaque année, un bulletin est diffusé au niveau de la région, présentant les résultats de la surveillance des consommations antibiotiques et de la résistance bactérienne pour les ES de la région, regroupés en sept catégories d'ES, selon le type d'ES et le nombre de lits.

Les données sont obtenues par le biais de la surveillance ATB-RAISIN, à laquelle participent tous les ES participant à la surveillance OSCAR. Elles sont ensuite analysées, et le bulletin est rédigé, en présentant les résultats de manière globale, avec l'évolution des consommations et des résistances année par année, et en réalisant un focus sur certaines classes antibiotiques.

Un bilan personnalisé est également transmis à chaque ES, avec ses résultats de l'année précédente, l'évolution, et les données moyennes de consommations antibiotiques et de résistance pour le groupe d'ES auquel il appartient, afin de permettre un benchmarking.

LE BULLETIN D'OSCAR

La consommation antibiotique et la résistance bactérienne dans les établissements de santé en Bourgogne Franche-Comté : résultats 2014.

Mai 2016

Sommaire

Participation	2
Consommation antibiotique globale	3
Détail des consommations	4
Antibiotiques critiques	4
Résistance bactérienne aux antibiotiques	5
Zoom sur ... les C3G	6
Spécificités Bourgogne et Franche-Comté	7
Ressources disponibles en région	8
Le mot de la fin	8

La maîtrise de la consommation antibiotique et de la résistance bactérienne est un enjeu majeur de santé publique. Toutes les démarches pour limiter l'émergence et la diffusion de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques sont plus que jamais à soutenir dans la mesure où les perspectives de développement de nouveaux antibiotiques sont limitées. Il est donc éminemment important que tout le monde (professionnels, patients ...) se sente concerné et que chacun réalise que l'arsenal thérapeutique actuel est un bien précieux qu'il est important de protéger pour continuer à garantir les succès thérapeutiques dans la prise en charge des maladies infectieuses.

De nombreuses actions ont d'ores et déjà été mises en

œuvre pour promouvoir le juste usage des antibiotiques.

En Franche-Comté, la dynamique initiée en 2008 avec la mise en place de PRIMAIR a été complétée en 2014 par la création de l'observatoire OSCAR dont l'objectif est de fournir des données robustes de consommation antibiotique et de résistance bactérienne en ville et à l'hôpital. Pour ce qui concerne le volet « hôpital », l'observatoire est alimenté par les données de la surveillance ATB-Raisin.

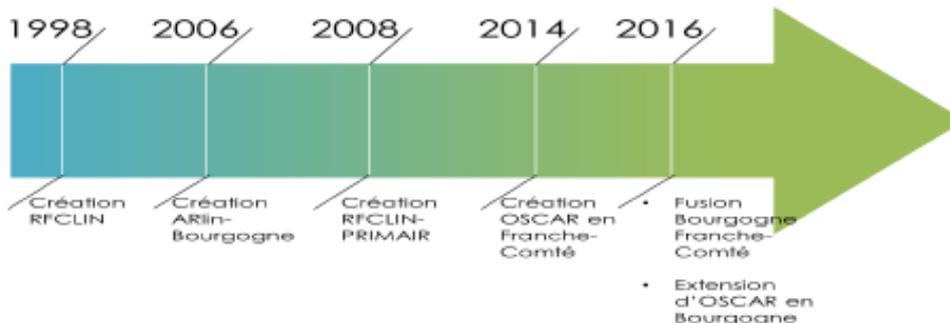
Mise en place en 2008 et basée sur une méthodologie standardisée, la surveillance ATB-Raisin fournit des données épidémiologiques pour suivre à différentes échelles (région, établissement), les tendances séculaires de consommation antibiotique et de résistance bactérienne.

La présentation des résultats opérée dans ce rapport a évolué. Nous avons affiné la présentation en mettant en perspectives les résultats à différentes échelles : géographique et par groupe homogène d'établissements.

Ce faisant, nous avons dégagé certains résultats pour en faciliter la lecture, l'appropriation et permettre au lecteur d'identifier les priorités d'actions qu'il est nécessaire de conduire.

Dr Nathalie Floret

Coordinatrice de l'ARlin Bourgogne Franche-Comté site Franche-Comté



Méthodologie

Les résultats présentés sont issus de la surveillance ATB-Raisin 2014.

Période de l'étude :

1^{er} janvier 2014 – 31 décembre 2014.

Établissements participants : établissements de santé (ES) Bourguignons et Frano-Comtois publics et privés

ayant une activité d'hospitalisation complète. Les ES ont été intégrés dans un groupe d'établissements comparables de part leur taille, activité et type de patients accueillis (liste des ES participants ci-dessous)

Données recueillies :

- ◊ Activité des ES.
- ◊ Consommation antibiotique : considération des antibiotiques à vi-

sée systémique (J01 de la classification ATC-OMS) ainsi que la rifampicine et les imidazolés per os. Les données de consommation sont exprimées selon les recommandations de l'OMS en dose définie journalière pour 1000 journées d'hospitalisation (DDJ/1000 JH).

- ◊ Résistance bactérienne aux antibiotiques.

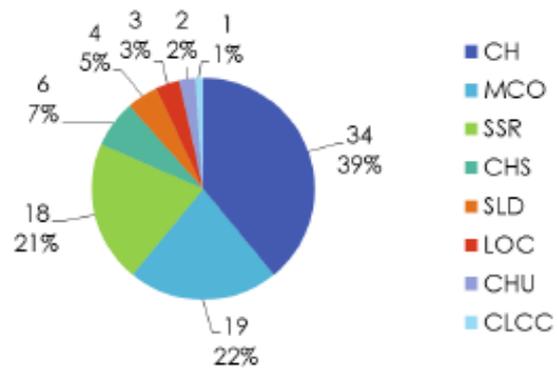
Liste des établissements de santé participants

Groupe 1 :	Groupe 2 :	Groupe 4 :	Groupe 5 :
Clinique du Chalonnais et du Val de Saïlle, Chatenoy Le Royal CMFR, Couches Centre le Bourbonnais (CRRF), Bourbon Lancy Centre de Convalescence Gériatrique, Fontaine Les Dijon Hôpital Local de La Guiche Centre Hospitalier, Charolles CRF Pasori, Cosnes Cours sur Loire Clinique de médecine physique Les Rosiers, Dijon Clinique de Sainte-Colombe, Saint Dents les Sens Clinique Lavarenne, Varennes Saint Sauveur Centre Hospitalier Les Marronniers, Toulon sur Arroux CRF de Navanne, Vesoul CRF E. Bretagnier, Héricourt CRF de Quingey CRF de Bregille, Besançon CRCP FC la Grange sur le Mont, Pont d'Héry CRF de Salins les Bains Centre de soins A. Paré, Besançon	CHI Chatillon-Montbard, Montbard Centre Hospitalier, Joigny Centre Hospitalier d'Autun CHAM, Vitteaux Centre Hospitalier, Tonnerre Centre Hospitalier, Avallon Hôpital Local de Louhans Hôpital Local, Tournus Centre Hospitalier d'Algré, Bourbon Lancy Centre Hospitalier Henri Dunant, La Charité sur Loire Hôpital Local, Cluny Centre Hospitalier, Clamecy Centre Hospitalier, Chagny Hôpital Local, Lormes Hôpital Local de La Clayette Centre Hospitalier, Gray Hôpital de Morteau	Clinique Benigne Joly, Talant Clinique Sainte Marie, Chalon sur Saône Centre Orthopédique Médico Chirurgical, Dracy Le Fort Polyclinique du Val de Saône, Maçon Clinique de Fontaine les Dijon Clinique Sainte-Marthe, Dijon Polyclinique du Val de Loire, Nevers Polyclinique Sainte Marguerite, Auxerre Clinique de Cosne sur Loire Clinique de Chanove Clinique Paul Picquet, Sens Clinique du Parc, Autun Clinique de la Miette, Belfort Polyclinique de Franche-Comté, Besançon Clinique St Vincent, Besançon Clinique du Jura, Lons Polyclinique du parc, Dole Clinique de Montbéliard	Centre Hospitalier les Chaux, Maçon Centre Hospitalier, Auxerre Centre Hospitalier William Morey, Chalon sur Saône Centre Hospitalier Gaston Ramon, Sens Centre Hospitalier Pierre Bérégo-voy, Nevers Centre Hospitalier, Paray Le Monial SIH, Montceau les Mines Hospices Civils, Beaune Fondation Hôtel Dieu, Le Creusot Centre Hospitalier Robert Morlevert, Semur en Auxois Centre Georges François Leclerc, Dijon Centre Hospitalier, Decize CH de Vesoul CH de Pontarlier CH L. Pasteur, Dole CH de Lons la Saunier
Groupe 3 :	Groupe 6 :	Groupe 7 :	
CHS La Chartreuse, Dijon Clinique Val Dracy, Dracy Le Fort Clinique de Regennes, Appoigny CHS de Novillars AHFC, Saint Rémy CHS du Jura, Dole	CHU, Dijon CHRU, Besançon	Centre Hospitalier, Auxonne Hôpital Local, Is sur Tille	Hôpital Local, Marcigny CLS, Saint Pierre Le Moutier Centre de Long Séjour, Luzay Hôpital local, Poligny Clinique St Pierre, Pontarlier Hôpital local, Arbols CLS Bellevaux, Besançon Centre de soins et d'hébergement, Avanne

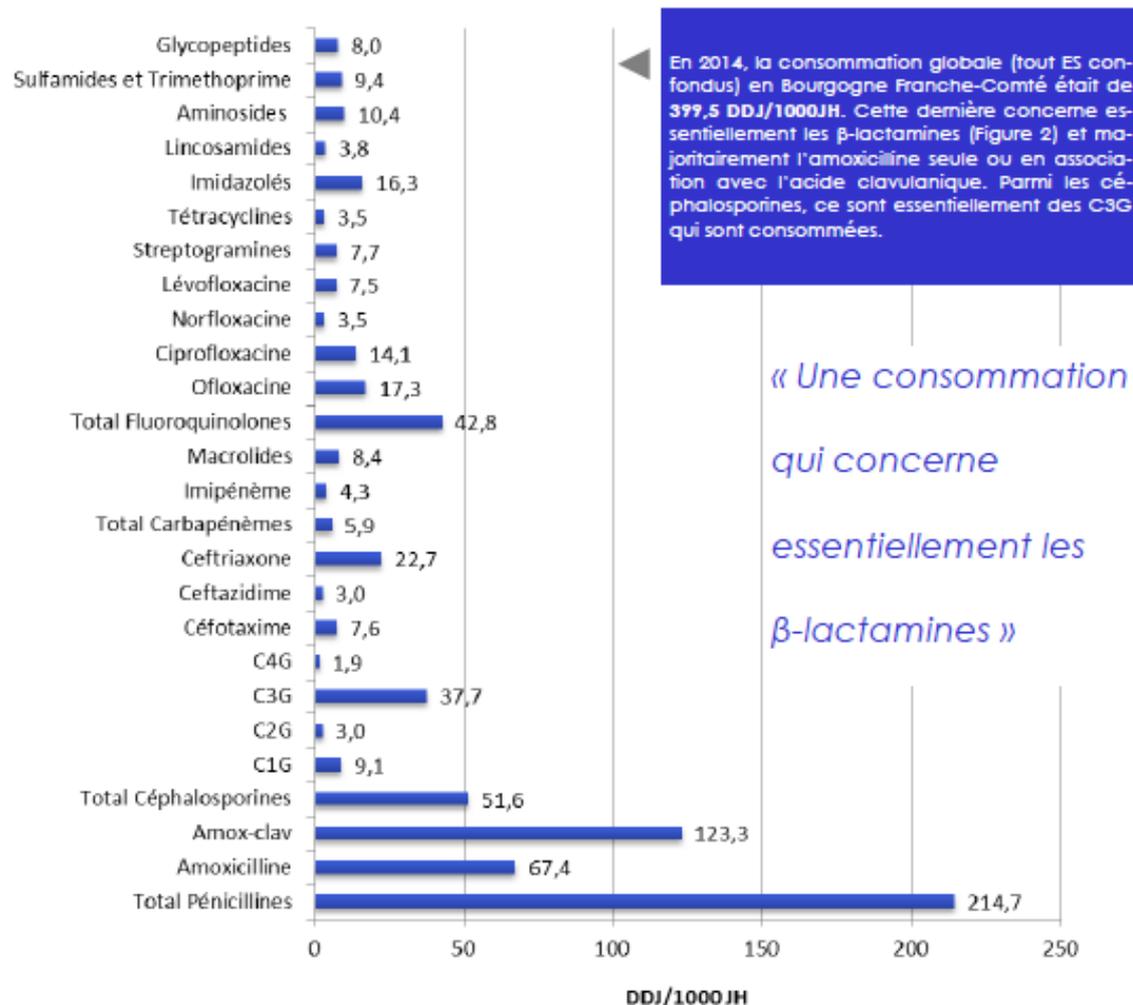
Participation

En 2014, 87 ES ont participé à la surveillance.

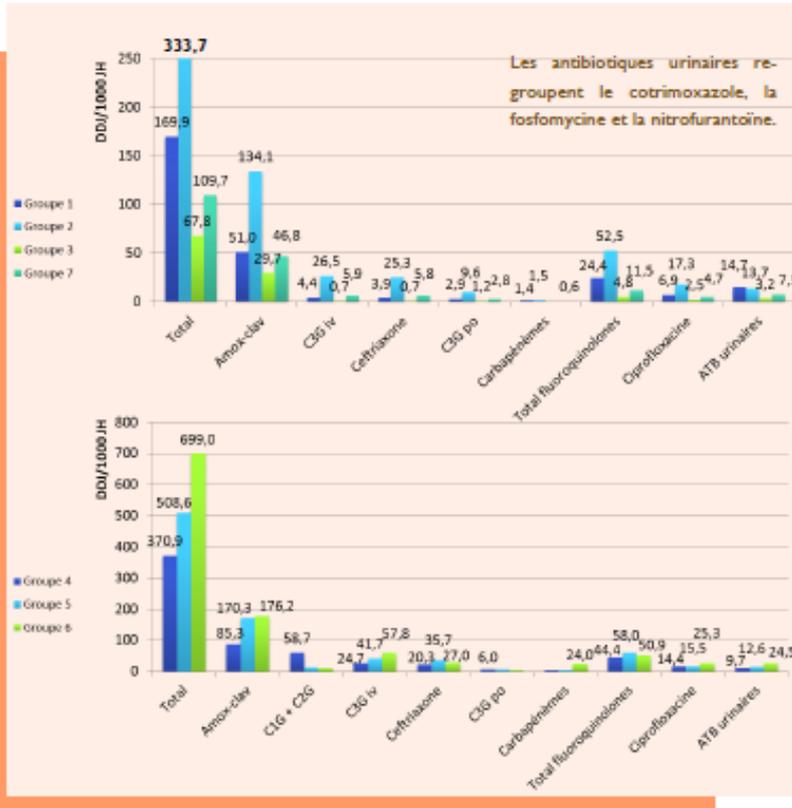
Les centres hospitaliers, les cliniques et les établissements de soins de suite et de réadaptation représentent 82 % des ES participants.



Consommation antibiotique globale

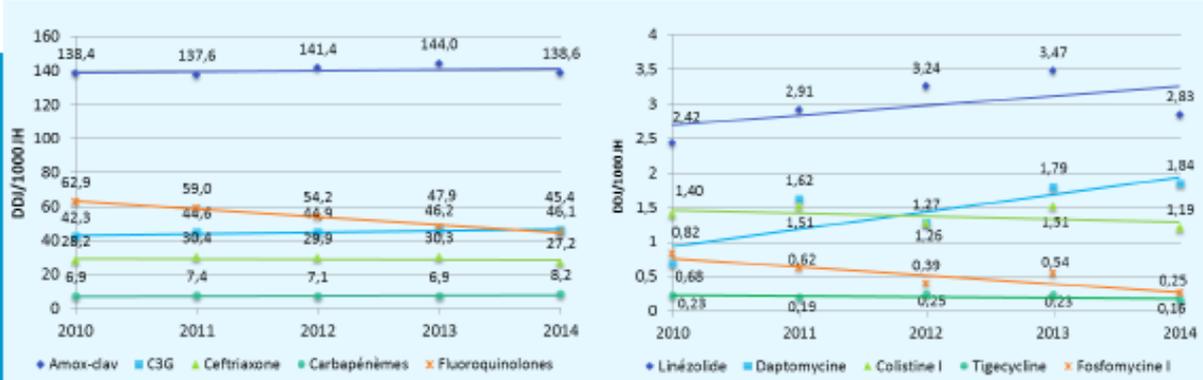


Détail des consommations antibiotiques



Les consommations antibiotiques sont les plus importantes dans les groupes 5 et 6 (grands CH et CHU). En revanche, on observe que les ES du groupe 2 (hôpitaux locaux et assimilés) sont également des établissements très consommateurs d'antibiotiques. Cette consommation concerne notamment l'amoxicilline-acide clavulanique et les fluoroquinolones avec respectivement 40 et 15 % de leur consommation totale. Les établissements du groupe 4 (MCO) ont une part importante de leur consommation (près de 16 %) liée aux C3G et aux C2G, prescrits dans le cadre de l'antibioprophylaxie chirurgicale.

Antibiotiques dits « critiques »



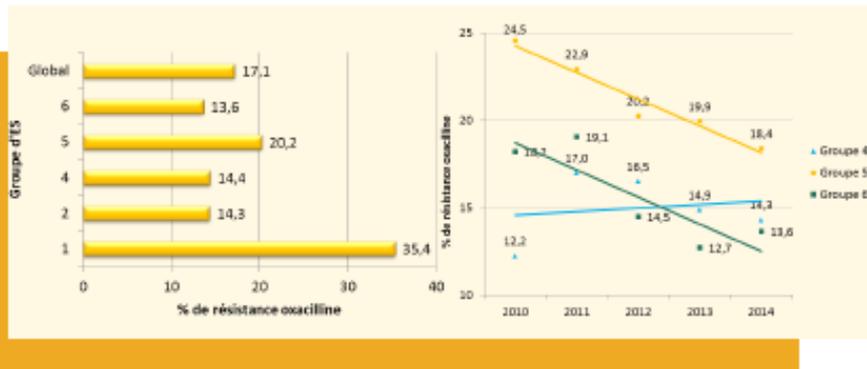
La définition des antibiotiques critiques par l'ANSM (liste 2015), repose sur la notion de pression de sélection et sur l'intérêt en dernier recours. Pour les 56 ES de la cohorte stable 2010-2014, la consommation des fluoroquinolones se distingue de celles des autres antibiotiques considérés comme « critiques » par une baisse constante depuis

2010 (-27,8 %). Les consommations de C3G sont en hausse (+9 %) alors que celles de ceftriaxone diminuent légèrement en 2014 (-3 %). Les consommations de carbapénèmes, de linézolide et de daptomycine sont marquées par des hausses respectives de 18,7 %, 16,9 % et + 171 %.

Résistance bactérienne aux antibiotiques

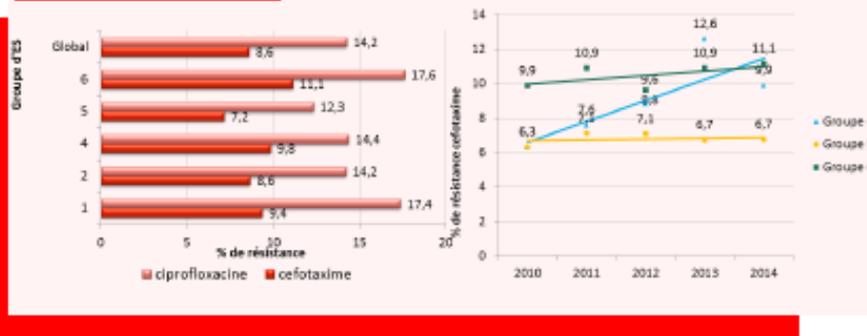
Les établissements des groupes 3 et 7 ont été exclus de l'analyse en raison de données trop peu nombreuses pour l'année 2014. Seuls les résultats d'évolution de la résistance des ES faisant partie de la cohorte stable et des groupes 4 à 6 sont présentés, le nombre de souches testées pouvant être faibles certaines années dans les autres groupes.

Staphylococcus aureus



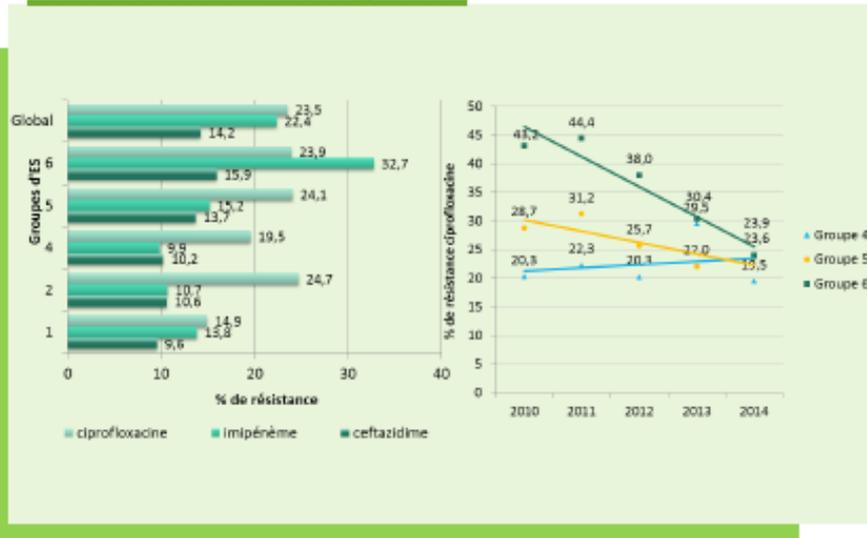
La proportion de SARM est plus importante dans les ES du groupe 1 du fait de leur type d'activité. Elle est sensiblement équivalente et faible pour les autres groupes. La tendance à la baisse de la résistance à l'oxacilline se poursuit.

Escherichia coli



Chez *E. coli*, on ne distingue pas de grandes variations en terme de résistance entre les différents groupes d'ES : la résistance au céfotaxime reste inférieure à 10 %, sauf pour le groupe 6 où elle atteint 11,1 %, et la résistance à la ciprofloxacine oscille entre 14 et 17 % selon les groupes.

Pseudomonas aeruginosa

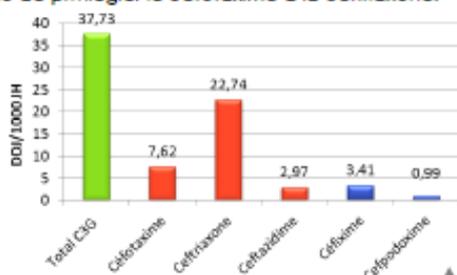


La résistance maximale à l'imipénème est observée dans les ES du groupe 6 (33 %) et la proportion de souches résistantes à la ciprofloxacine atteint presque 25 % dans les ES des groupes 2, 5 et 6.

La résistance à la ciprofloxacine chez *P. aeruginosa* est globalement marquée par une baisse à l'exception du groupe 4 pour lequel une légère tendance à la hausse est observée. Cependant, les résultats pour les groupes 1 et 2 sont à nuancer en raison d'un faible nombre de souches testées.

Zoom sur ... les C3G

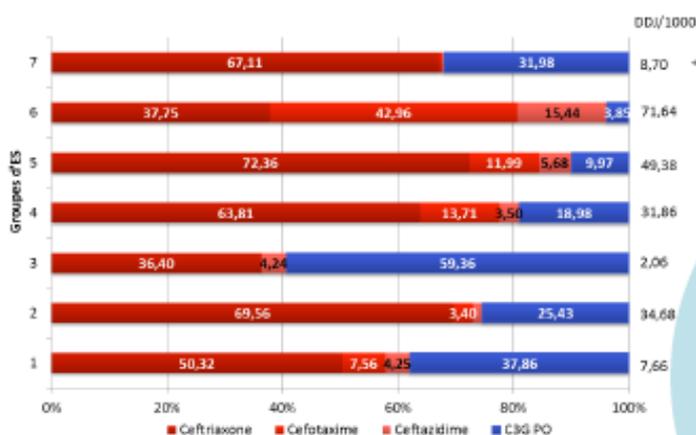
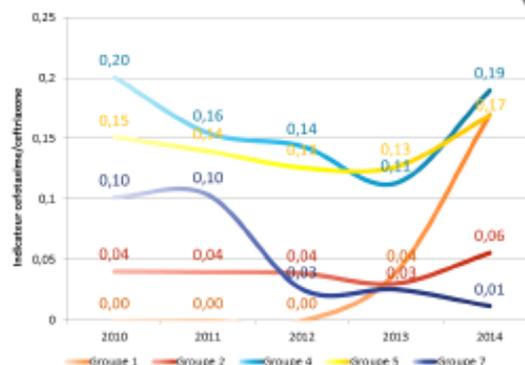
La consommation de C3G est une problématique majeure en raison de la forte capacité de cette classe d'antibiotiques à sélectionner des souches résistantes et de sa très large prescription. La problématique est d'autant plus marquée pour la ceftriaxone, qui exerce une pression de sélection sur les bactéries de la flore intestinale bien plus importante que le céfotaxime. Il s'agit donc de privilégier le céfotaxime à la ceftriaxone.



« Privilégier le céfotaxime à la ceftriaxone »

Près de 90 % des C3G consommées sont sous forme IV, avec toujours une nette préférence des prescripteurs pour la ceftriaxone, malgré la « recommandation » régionale de préférer le céfotaxime, pour son impact moins marqué en termes de sélection de résistances sur la flore bactérienne.

Un indicateur céfotaxime/ceftriaxone a été calculé pour les groupes d'ES les plus prescripteurs de C3G IV. Le groupe 6 (CHU) se distingue largement des autres groupes par une forte hausse de l'indicateur, qui passe de 0,23 en 2010 à 1,14 en 2014 (cefotaxime plus consommée que ceftriaxone, non représenté sur la figure ci-dessous).



La consommation des C3G orales, à éviter tant que possible en raison de leur forte capacité à sélectionner des souches résistantes, est la plus importante, en termes de proportions par rapport à la consommation totale de C3G, dans les ES du groupe 3 (CHS), mais ces ES sont peu consommateurs de C3G injectables. La consommation de C3G orales concerne environ un tiers des consommations totales de C3G dans les petits ES (groupes 1 et 7). A l'inverse, les CHU (groupe 6) consomment une part très faible de C3G orales par rapport aux C3G IV.

Spécificités en Bourgogne & en Franche-Comté

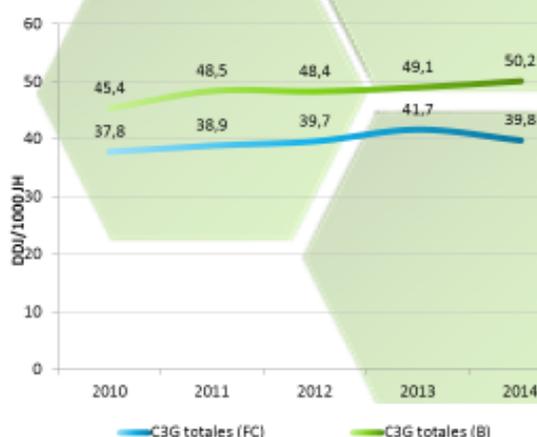
Fluoroquinolones

Depuis plusieurs années, l'ex-Franche-Comté s'est engagée dans une politique d'épargne des fluoroquinolones, notamment dans le cas des infections urinaires de la femme jeune, pour lesquelles des antibiotiques à faible impact écologique doivent être privilégiés (fosfomycine, pivmecillinam, nitrofurantoïne).

Dans l'ex-Bourgogne, la consommation demeure élevée malgré une bonne dynamique sur la période (-30 %).



C3G

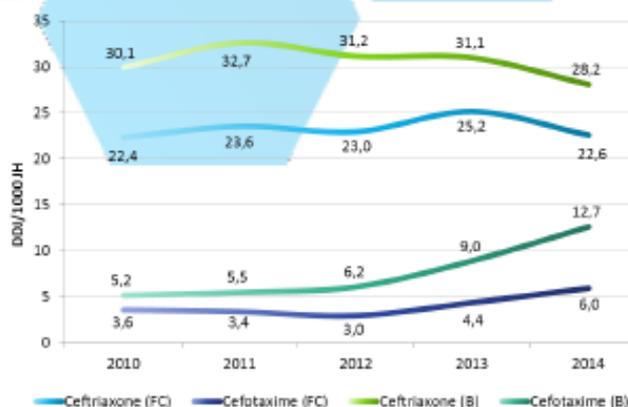


Le recours aux C3G doit également être limité, et si besoin, il est recommandé de privilégier la prescription de céfotaxime, moins générateur de résistance que la ceftriaxone, sauf dans certaines indications particulières comme le traitement des infections digestives ou lors de traitement ambulatoire.

Les consommations de C3G sont globalement plus importantes pour l'ex-région Bourgogne. On constate un impact réel, pour l'ex-Franche-Comté, depuis 2013, avec une baisse des consommations globales de C3G.

Cette baisse des consommations de C3G s'accompagne d'une réduction de la consommation de ceftriaxone de 11,3 % entre 2013 et 2014, et d'une hausse de la consommation de céfotaxime de 46,9 % en un an.

L'utilisation préférentielle de la ceftriaxone est plus marquée dans l'ex-Bourgogne, contemporaine d'actions de sensibilisation menées dans divers établissements.



Les consommations de fluoroquinolones et de C3G sont les plus importantes pour l'ex-région Bourgogne, toutefois, la tendance au changement de la ceftriaxone vers le céfotaxime y est également plus marquée.

**ARlin Bourgogne
Franche-Comté**

Site Franche-Comté
Hôpital St Jacques,
Pavillon Ledoux
2 place St Jacques
25000 Besançon
Tel : 03 81 21 89 30

Site Bourgogne
CHU Dijon PPLV-HE
14 rue Paul Gaffarel,
BP 77908
21079 Dijon Cedex
Tel : 03 80 29 30 25

**RETROUVEZ-NOUS
SUR LE WEB**
www.rfclin.info



Les ressources disponibles en région...



- Plan régional de maîtrise d'une épidémie & ses annexes
- Guides de juste usage des antibiotiques
- Application smartphone PRESCRIPTOR 
- Liste CCLIN-Est BHRe
- BMR-Manager : outil d'aide à la gestion des alerte BMR.
- Poster OSCAR-établissement : poster individualisé avec les données de consommation antibiotique et de résistance de votre établissement.

⇒ **2^{de} édition du Symposium antibioticum**

Dole — 10 novembre 2016 de 9h30 à 17h

Inscription gratuite mais obligatoire — Déjeuner offert

Renseignements auprès du secrétariat : 03 81 21 89 30

rfclin@chu-besancon.fr



Le mot de la fin ...

L'usage contrôlé et raisonné des antibiotiques est un enjeu majeur pour les années à venir. L'engagement de la Franche-Comté sur cette thématique est ancien et l'appui s'est progressivement structuré. Grâce à la création de PRIMAIR en 2008 et la mise en place d'OSCAR en 2014, le RFCUN est engagé pour apporter des conseils pour promouvoir le juste usage des antibiotiques et assurer une veille régionale fondée sur des données robustes et validées qui permettent d'évaluer l'efficacité des politiques volontaristes régionales. Nous avons ainsi pu mettre en évidence un impact fort des mesures de maîtrise de la consommation de fluoroquino-

lones. Ces efforts d'ores et déjà consentis et payants pour certaines classes ATB méritent d'être maintenus et étendus aux CSG et aux carbapénèmes. Nous formulons le vœux que cette dynamique régionale continue à produire de beaux succès en terme de maîtrise de l'antibiorésistance pour les années à venir.

Pr Xavier Bertrand

Chef du service d'hygiène hospitalière
du CHRU de Besançon

Rédaction

A. Muller

Dr C. Bouvier-Slekovec

Relecture

Pr X. Bertrand

Pr P. Chavanet

Dr N. Floret

Dr K. Astruc

Dr J. Leroy

DISCUSSION GENERALE

La lutte contre l'antibiorésistance est un défi majeur de santé publique. A l'heure actuelle, améliorer l'usage des antibiotiques semble être la mesure prioritaire pour contrôler cette menace mondiale. Cette amélioration doit porter sur tous les usages d'antibiotiques, chez l'homme, l'animal (principalement les animaux de rente) ou les végétaux (arbres fruitiers). Chez l'homme, les politiques de bon usage antibiotique doivent être renforcées, particulièrement dans notre pays qui un "gros" consommateur d'antibiotiques, comparativement à d'autres pays européens à niveau de santé équivalent.

Malgré les nombreux plans nationaux et internationaux et la diffusion de recommandations, les antibiotiques sont encore surconsommés et leur prescription est souvent non optimale.

La revue de la littérature réalisée pour cette thèse montre que les programmes de bon usage des antibiotiques sont efficaces dans pratiquement toutes les études ayant évalué leur impact. Toutefois, cette assertion est à nuancer. Il existe sans doute un biais de publication en faveur des études "positives". De plus, il faut souligner que la méthodologie de la plupart des études est de qualité moyenne. En effet, ces études ont souvent été réalisées de manière non contrôlée ou non randomisée. Le niveau de preuve est donc limité pour un grand nombre de résultats.

Différents types de stratégies d'amélioration de l'utilisation des antibiotiques ont été étudiés dans la littérature. Plusieurs stratégies étaient souvent associées dans les études, il est donc difficile d'identifier une stratégie qui serait plus efficace que les autres. Cependant, il semblerait que les interventions restrictives soient plus rapidement efficaces que les interventions persuasives, mais leur efficacité serait identique à plus long terme (à partir de 6 mois) (39). Davey *et al* ont également retrouvé qu'associer des mesures de moyens à des mesures restrictives permettait d'augmenter leur efficacité ; il en est de même pour la réalisation d'un feedback aux prescripteurs qui améliorent l'efficacité des mesures de moyens (40). Tous les types de stratégies ont montré une efficacité dans la littérature : audit et feedback, diffusion de guides ou de protocoles, formations pour les prescripteurs, logiciels d'aide à la prescription, consultations par un infectiologue, restriction, pré-autorisation... En revanche, il est difficile de privilégier un type de stratégies à un autre, car l'efficacité n'est pas mesurée de la même manière selon les études : en effet, certaines

recherchaient une diminution des consommations d'antibiotiques (certaines classes ou consommation globale), tandis que d'autres évaluaient une amélioration de la conformité des prescriptions. De plus, de nombreuses études associaient plusieurs stratégies, et il est donc difficile d'attribuer un résultat positif à une mesure en particulier. D'ailleurs, il semblerait que combiner plusieurs mesures différentes dans un programme de bon usage antibiotique permettrait d'améliorer l'impact sur les pratiques de prescription des praticiens (97).

Si les interventions restrictives semblent avoir la même efficacité que les interventions persuasives en termes de réduction de la consommation des antibiotiques ciblés, elles seraient en revanche fréquemment associées au phénomène appelé « squeezing the balloon », c'est-à-dire une hausse compensatoire des antibiotiques d'autres classes ayant un spectre d'activité proche de celle concernée par la restriction (68). Ce phénomène a également été observé suite à la mise en place d'interventions basées sur un logiciel d'aide à la prescription, la réévaluation antibiotique ou les consultations par un infectiologue. Alors qu'une réduction de la résistance bactérienne était associée aux interventions évaluées dans plusieurs études, les interventions restrictives semblent être associées à une baisse de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques non restreints. Les interventions persuasives semblent donc être associées à des résultats plus favorables (68).

Le comportement des prescripteurs est influencé par les habitudes de prescription de leurs collègues, en particulier chez les médecins juniors qui ont tendance à prescrire de la même manière que les seniors (42). Il est donc important de mettre en place des mesures, notamment des formations, qui s'adressent à l'ensemble des prescripteurs, et pas seulement aux médecins juniors.

L'impact des infectiologues dans le bon usage des antibiotiques a également été étudié, et a montré l'importance des consultations par ces spécialistes, mais qui ne peuvent se substituer à un programme de bon usage impliquant une équipe pluridisciplinaire (81). De plus, le niveau d'amélioration de l'utilisation des antibiotiques n'est pas lié au nombre d'infectiologues, mais à plusieurs facteurs qui leur sont propres (expérience, capacités de communication et d'enseignement...). De plus, les consultations informelles (par téléphone le plus souvent), de plus en plus fréquentes, sont moins efficaces que les consultations au lit du patient, et plus

souvent associées à des inexactitudes cliniques conduisant à un risque plus élevé d'antibiothérapie inappropriée. Cependant, ces consultations informelles apportent tout de même un bénéfice sur l'amélioration de l'utilisation des antibiotiques par rapport au fait de ne pas réaliser de consultation. Le rôle des infectiologues dans le bon usage antibiotique est essentiel, que ce soit pour des consultations, afin d'apporter leur expertise aux praticiens dans la décision de mettre en place une antibiothérapie et de choisir la plus appropriée, ou en tant que membre d'une équipe pluridisciplinaire de bon usage antibiotique. Le rôle d'un infectiologue intervenant à l'échelle d'une région sur les petits ES n'ayant pas d'infectiologue au sein de leur structure est également important : il permet en effet de venir en appui aux praticiens n'ayant pas une expertise suffisante en matière d'antibiothérapie. C'est le cas en Franche-Comté, avec un infectiologue travaillant au centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPIAS), qui intervient dans les différents ES de la région, et qui est disponible par téléphone pour apporter son expertise aux praticiens demandant un avis. Son rôle a été montré dans notre étude sur la mise en place du programme de bon usage antibiotique ciblant l'épargne des FQ à l'hôpital local de Morteau.

Le rôle des pharmaciens dans le bon usage des antibiotiques est également important ; une étude a montré une conformité aux recommandations significativement supérieure lorsque celles-ci étaient établies par une équipe d'antibiologie et appuyées par un pharmacien, que lorsqu'elles étaient établies par les seuls infectiologues (90). Notre étude évaluant l'impact d'une politique de bon usage ciblant l'épargne des fluoroquinolones dans le centre hospitalier de Morteau montre également le rôle majeur que peut jouer un pharmacien dans l'amélioration de l'usage des antibiotiques.

Les infirmiers diplômés d'Etat (IDE) peuvent également avoir un rôle non négligeable dans le bon usage des antibiotiques. En effet, ils peuvent identifier des non-conformités concernant la prescription des antibiotiques lors de leur administration aux patients, notamment en ce qui concerne le mode d'administration. Une étude réalisée dans un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) a en effet montré l'importance du rôle des IDE dans la décision de mettre en place un traitement antibiotique ou non, en particulier lors d'examen cyto bactériologiques des urines (ECBU) positifs (98). Des actions ciblant les IDE

telles que des formations devraient également être envisagées, en particulier dans les établissements du secteur médico-social. Une étude a montré une amélioration significative des connaissances chez des IDE travaillant en EHPAD (score passant de 75% à 86%, $p < 0,001$) après une formation interactive constituée de 6 modules de 30 minutes chacun (99). Notre étude conduite à l'hôpital de Morteau a également montré que des actions à destination des IDE étaient bénéfiques en termes de bon usage antibiotique : une intervention et une fiche d'information ont été réalisées par le pharmacien à l'attention des IDE et des médecins concernant les indications de réalisation des ECBU, qui étaient réalisés de manière trop systématique. Le nombre d'ECBU a très largement diminué (de 453 en 2008 à 185 en 2014, données non incluses dans l'article) à la suite de cette intervention, ce qui a sans doute contribué à la réduction importante de la consommation de FQ, majoritairement prescrits dans le cadre des infections urinaires. Le rôle des infirmiers, jusqu'alors peu impliqués dans les politiques de bon usage des antibiotiques, commence à se dessiner, notamment dans les dernières recommandations européennes de 2017 (100), qui insistent sur le rôle des IDE dans le respect des modalités d'administration des antibiotiques ainsi que pour rappeler aux cliniciens de réévaluer l'antibiothérapie à 48-72 heures.

Les directions des ES jouent également un rôle essentiel dans le bon usage des antibiotiques, puisque ce sont elles qui permettent le financement des politiques de bon usage. En effet, le recrutement de personnels qualifiés et compétents dans le domaine du bon usage antibiotique (infectiologues, pharmaciens, microbiologistes principalement) sur des postes dédiés à cette activité permet d'améliorer considérablement l'utilisation des antibiotiques au sein d'un établissement. De plus, la mise en place d'outils, tels que des logiciels de prescription intégrant un volet lié à l'antibiothérapie et au bon usage (tels que rappels pour la réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72 heures, alertes en cas de posologies non optimales ou d'allergies, disponibilité des résultats microbiologiques afin d'adapter une antibiothérapie probabiliste dès que possible...), dont le financement est permis par la direction, permet de faciliter la décision de traitement ou le choix d'antibiothérapie la plus adéquate par les prescripteurs. Nous avons pu constater l'apport important de ces logiciels de prescription sur le bon usage des antibiotiques lors de notre étude au CH de Morteau. Le pharmacien avait en effet, grâce à ce type de logiciel, la possibilité de repérer au plus vite des non-conformités en matière de prescription

antibiotique lors de la validation pharmaceutique, afin de contacter le prescripteur et de lui proposer un ajustement de l'antibiothérapie.

Le bon usage des antibiotiques implique un écosystème pluridisciplinaire avec un large éventail de mesures qui sont généralement appliquées en "bundle", chaque type de mesure ayant montré son efficacité.

Chaque ES devrait donc mettre en place un programme de bon usage antibiotique, adapté à l'établissement, dépendant du type d'activités, des praticiens disponibles (spécialistes, généralistes, présence d'infectiologues ou non) et des pratiques de prescription. De plus, les interventions à mettre en place devraient être ciblées sur des pratiques régulièrement non conformes, identifiées au préalable grâce à la réalisation d'audits.

Les audits ont effet montré leur efficacité dans l'amélioration des pratiques chez les professionnels de santé, d'autant plus que le niveau d'adhésion aux recommandations est initialement bas et qu'un feedback est réalisé aux professionnels de santé (101). Les audits permettent ainsi d'identifier les non-conformités les plus fréquentes pour lesquelles il faut mettre en place des actions d'amélioration. C'est la démarche qui a été entreprise à l'hôpital de Morteau concernant le mésusage des FQ, et qui a permis de réduire considérablement leur prescription. L'audit que nous avons réalisé au CHRU de Besançon afin d'évaluer l'antibioprophylaxie chirurgicale a permis de mettre en évidence certaines non-conformités récurrentes, et d'analyser des facteurs associés au mésusage de l'antibioprophylaxie, notamment l'obésité et l'allergie aux bêta-lactamines. Les résultats de cet audit ont été communiqués lors d'un conseil de bloc aux anesthésistes et chirurgiens, en insistant sur l'adaptation de la posologie chez le patient obèse et le choix de la molécule chez le patient allergique aux bêta-lactamines. De plus, nos résultats ont été pris en compte pour des recommandations locales sur l'antibioprophylaxie pour certaines spécialités chirurgicales, qui étaient en cours de rédaction au moment de l'audit. Notre audit sur la prescription des aminosides a également permis de mettre en évidence certaines non-conformités récurrentes, qui concernaient une tendance à la prescription de posologies trop basses, en particulier chez les patients insuffisants rénaux, et un monitoring des concentrations plasmatiques souvent inapproprié. Les résultats ont été présentés à

la commission des anti-infectieux et diffusés à l'ensemble des prescripteurs de l'établissement, en insistant sur la nécessité de prescrire des posologies suffisantes pour assurer l'efficacité de l'antibiothérapie, les prescripteurs ayant souvent une crainte de la toxicité de cette classe d'antibiotiques.

La formation d'une équipe pluridisciplinaire ayant en charge le bon usage antibiotique est également un élément majeur, puisque c'est cette équipe qui assurera la réalisation d'audits et de feedback, la réalisation de formations à l'attention des différents professionnels de santé impliqués dans le bon usage antibiotique ainsi que la rédaction de guides et de protocoles propres à l'établissement.

En effet, des guides et protocoles locaux peuvent être rédigés, afin de s'adapter à l'écologie locale, aux pratiques des prescripteurs, aux spécialités médicales ou chirurgicales. Les praticiens des différentes spécialités concernées devraient alors être impliqués dans la rédaction de ces guides, ce qui permettra d'améliorer l'adhésion des prescripteurs concernés par la suite ; une étude a en effet montré un manque de confiance des praticiens envers les recommandations comme étant une barrière au bon usage antibiotique, et que leur participation à l'élaboration de ces guides et leur approbation lors de la diffusion permettaient d'améliorer leur adhésion aux recommandations (47).

Même si des guides locaux peuvent être utilisés, les recommandations nationales rédigées et diffusées par des sociétés savantes restent indispensables. Ces recommandations, même si elles ne permettent pas d'assurer une prescription totalement optimale des antibiotiques, ont tout de même un impact non négligeable sur les prescripteurs. Notre audit sur les aminosides a montré que cette classe d'antibiotiques était bien prescrite, et que les recommandations nationales de 2011 étaient appliquées dans l'ensemble (indication, durée de traitement, dose unique journalière, mode d'administration...). Les seuls critères moins bien respectés étaient une tendance à des posologies trop basses, mais cela est lié au risque de toxicité connu de ces antibiotiques, et des dosages des concentrations plasmatiques réalisés de façon non optimale. Notre étude nationale sur les carbapénèmes a également montré l'impact positif des recommandations nationales. En effet, avant la diffusion des recommandations (fin 2010), les consommations de carbapénèmes étaient en

hausse dans les trois types de secteurs d'hospitalisation étudiés (réanimation, médecine, chirurgie, respectivement +7,5%, +23,1% et +17,8% entre 2009 et 2010). La période suivant la diffusion des recommandations (2011-2013) a été marquée par une baisse des consommations de carbapénèmes pour les secteurs de réanimation et de médecine (-2,9% et -1,6% respectivement), et par un ralentissement des consommations en chirurgie (de +17,8% par an avant 2011 à +2,7% par an après 2011).

Les recommandations et les actions d'évaluation (type audits) sont souvent focalisées sur une famille particulière d'antibiotiques. Or, le bon usage antibiotique devrait être considéré pour l'ensemble des antibiotiques, car les comportements des prescripteurs sont probablement les mêmes pour tout antibiotique. En effet, notre étude nationale sur les carbapénèmes a révélé qu'une réduction des consommations de fluoroquinolones, de glycopeptides et de pipéracilline/tazobactam était associée à une probabilité plus importante de réduction des consommations de carbapénèmes. A l'inverse, un profil initial de prescription favorable aux C3G était associé à une probabilité plus faible de réduction des consommations de carbapénèmes. Cela suggère qu'une amélioration des pratiques de prescription pour une classe antibiotique est favorable à l'amélioration de la prescription d'autres classes antibiotiques.

Les réseaux de surveillance régionaux peuvent également jouer un rôle important dans le bon usage antibiotique. Un réseau comme OSCAR en Bourgogne Franche-Comté permet en effet un suivi annuel de l'évolution des consommations antibiotiques et des résistances bactériennes en parallèle au sein des ES de la région. Ce suivi régional est d'autant plus important qu'il a été montré l'existence de disparités régionales mais aussi départementales en termes de consommation antibiotique. Ce suivi régional permet de proposer des actions d'amélioration ciblées en fonction des résultats, mais également d'observer l'impact des actions mises en place. En Franche-Comté par exemple, de nombreuses actions d'épargne des FQ ont été mises en place face à une surconsommation de cette classe, et OSCAR a permis d'observer une réduction constante de leur consommation dans la région. Un réseau tel qu'OSCAR permet également de proposer des actions de formation, par le biais de présentations ou de publications à destination des prescripteurs des ES, mais également du secteur communautaire. Pour les ES, un compte-rendu

personnalisé est envoyé sous forme d'un document synthétique présentant la situation à l'année N-1, le suivi de l'évolution des consommations et des résistances, ainsi que les données de consommation moyennes du groupe d'établissement auquel l'ES en question a été associé, permettant ainsi un benchmarking : l'ES peut alors se situer par rapport à des ES comparables de la région, et constater les points positifs et les points à améliorer, et ainsi mettre en place des actions ciblées. Les commentaires personnalisés fournis dans le document permettent d'apporter une aide supplémentaire à l'ES dans l'interprétation des résultats.

Le travail réalisé ici présente des limites : en effet, trois des quatre études présentées étaient de type monocentrique sans identification d'établissements témoins permettant de valider statistiquement nos observations. De plus, nous n'avons pas évalué l'impact des actions mises en place suite à nos audits sur les aminosides et l'antibioprophylaxie chirurgicale au CHRU de Besançon. Un second audit est à envisager suite à ces deux études afin de mesurer l'effet éventuel des mesures d'amélioration mises en place au vu des résultats. Nous n'avons également pas réalisé d'études médico-économiques permettant d'évaluer l'impact financier de nos interventions.

L'expérience menée au CH de Morteau est une piste de réflexion pour de futures actions visant le secteur communautaire. Le bon usage des antibiotiques dans le secteur communautaire est un défi majeur mais essentiel, puisqu'il représente environ 90% de la consommation antibiotique en France. De plus, même si la plupart des BMR circulent principalement dans les structures hospitalières, certaines comme les EBLSE sont acquises majoritairement en milieu communautaire. Ce secteur est cependant difficile à atteindre en termes de mesures de bon usage des antibiotiques ; le lien entre l'hôpital et la communauté, qui a été mis en évidence grâce à l'étude au CH de Morteau, doit être exploré d'avantage.

L'expérience menée au CH de Morteau pourrait permettre de développer des actions pouvant être proposées par la suite à des établissements comparables et à des EHPAD. Cela pourrait permettre de confirmer que ce type de politique de bon usage permet d'atteindre le secteur communautaire en impliquant des praticiens travaillant dans les deux secteurs.

Le réseau OSCAR pourrait permettre également de disposer de données cantonales permettant une analyse fine des données de consommation antibiotique et de résistance et ainsi de proposer des actions ciblées au niveau local. L'intérêt d'un tel réseau, avec l'appui du CPIAS et de l'ARS, pourrait être également de permettre un partage d'expériences entre les établissements de santé sur les actions s'avérant efficaces au sein de la région, et de proposer des actions applicables aux établissements de santé de la région, qui seraient fonction du type d'établissements, basées sur des expériences réalisées au préalable pour chaque grande catégorie d'établissements, afin de s'assurer de l'efficacité de la mesure.

La réalisation d'audits est un élément essentiel du bon usage des antibiotiques, mais la mise en évidence de points non conformes pourrait être associée à une analyse des causes de ces non-conformités. Nous savons par exemple que dans le cas de l'antibioprophylaxie chirurgicale, des contraintes de temps et d'organisation impactent directement sur le respect des recommandations. Mettre en évidence ces causes sous-jacentes permettrait de proposer des solutions adaptées, afin de résoudre le problème en amont.

En conclusion, il n'existe donc pas de politique miracle ou de formule magique pour améliorer l'utilisation des antibiotiques. Chaque ES devrait mettre en place un programme de bon usage antibiotique qui lui est propre, en fonction des caractéristiques de l'ES et de ses moyens, impliquant différents professionnels de santé, qui ont tous un rôle important à jouer en apportant leurs compétences spécifiques. Le soutien financier et matériel par les directions est essentiel. Le soutien de spécialistes, notamment d'infectiologues, devraient pouvoir être apporté aux petits ES via des structures régionales. Un « état des lieux » préalable à toute intervention devrait être fourni grâce à la réalisation d'audits permettant de mettre en évidence les points majeurs de dysfonctionnement, afin de proposer des actions ciblées. Tous les types d'interventions rapportés dans la littérature ont montré une efficacité en termes de bon usage antibiotique, mais les stratégies restrictives semblent associées à un phénomène de « squeezing the balloon » entraînant la hausse de l'utilisation des antibiotiques non restreints en compensation de la baisse de ceux concernés par la restriction ; il semblerait donc préférable de mettre en place des actions persuasives, qui ont montré une efficacité identique à moyen terme (à partir de 6 mois).

CONCLUSION GENERALE

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique, dont la cause principale est le mésusage des antibiotiques.

Nous avons pu montrer grâce à une revue de la littérature que les nombreuses mesures mises en place dans les établissements de santé afin d'améliorer l'utilisation des antibiotiques sont toutes efficaces.

Nous avons également montré, par le biais de nos travaux, l'efficacité des audits de prescription, qui permettent de mettre en évidence les points non conformes pour lesquels des mesures de correction doivent être prises, ainsi que l'importance des recommandations nationales, que ce soit à l'échelle d'un CHRU ou d'une cohorte de 259 établissements de différentes catégories. Nous avons également pu montrer l'efficacité d'un programme de bon usage antibiotique mis en place dans un hôpital local sur la réduction des consommations antibiotiques et de la résistance bactérienne.

Les programmes de bon usage antibiotique sont donc nécessaires pour tout établissement de santé, afin de permettre une amélioration globale de l'utilisation des antibiotiques, et ainsi espérer contrer la menace représentée par la résistance bactérienne.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 21 p. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr//Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Morbidite-et-mortalite-des-infections-a-bacteries-multi-resistantes-aux-antibiotiques-en-France-en-2012>
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 - Point d'Information. 10 janvier 2017. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information>
3. Les bactéries, c'est pas automatique ! [Internet]. Culture Biologique Numérique. 2017 [cité 26 juill 2017]. Disponible sur: <http://bionum.univ-paris-diderot.fr/2017/04/24/les-bacteries-cest-pas-automatique/>
4. Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*. 12 févr 2005;365(9459):579-87.
5. Chaouch C, Hassairi A, Riba M, Boujaafar N. Association between bacterial resistance and antimicrobial consumption. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 sept 2014;72(5):555-60.
6. Kahlmeter G, Menday P, Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother*. 1 déc 2003;52(6):1005-10.
7. 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*. 1 oct 2006;58(4):878-81.
8. Monnet DL, MacKenzie FM, López-Lozano JM, Beyaert A, Camacho M, Wilson R, et al. Antimicrobial Drug Use and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996–2000. *Emerg Infect Dis*. août 2004;10(8):1432-41.
9. Muller AA, Mauny F, Bertin M, Cornette C, Lopez-Lozano J-M, Viel JF, et al. Relationship between Spread of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Antimicrobial Use in a French University Hospital. *Clin Infect Dis*. 15 avr 2003;36(8):971-8.
10. Muller A, Lopez-Lozano JM, Bertrand X, Talon D. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother*. 1 juill 2004;54(1):173-7.
11. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle-Kervroëdan F, et al. Low Dosage and Long Treatment Duration of β -Lactam: Risk Factors for Carriage of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*. 4 févr 1998;279(5):365-70.
12. Monnet DL. Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne*1Travail présenté au Club d'infectiologie en anesthésie-réanimation, 23 septembre 1999. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 mai 2000;19(5):409-17.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2014. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2012>
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Consumption database (ESAC-Net). Rates by country [Internet]. [cité 9 nov 2017]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>
15. Santé Publique France. Réseau ATB-Raisin. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Résultats 2015. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 137 p. Disponible sur:

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques>

16. Missions – Onerba [Internet]. [cité 2 août 2017]. Disponible sur: <http://onerba.org/onerba1/missions/>
17. Organisation Mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. 2016. Disponible sur: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/fr/>
18. Commission européenne. Plan d'action européen fondé sur le principe «Une seule santé» pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Communication de la Commission au Parlement Européen et au Conseil. COM (2017) 339. Juin 2017. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017DC0339&from=EN>
19. TATFAR | Antimicrobial Resistance | CDC [Internet]. [cité 2 août 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/>
20. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Novembre 2011. Disponible sur: <http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/Le-plan-antibiotiques.html>
21. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits de Femmes. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Juin 2015. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/154000669/index.shtml>
22. Ministère des Solidarités et de la Santé. Première réunion du comité interministériel pour la santé. Maitriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. 13 grandes mesures interministérielles, 40 actions. 17 novembre 2016. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/maitrise-de-l-antibioresistance-lancement-d-un-programme-interministeriel>
23. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. 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. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm>
24. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes. Instruction N° DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS/2015/212 du 19 juin 2015 relative à la mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des Agences régionales de santé. Disponible sur: <http://circulaires.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&retourAccueil=1&r=39807>
25. Ministère de la Santé. Instruction DHOS n° 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. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-03/a0030031.htm>
26. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes. Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins - PROPIAS 2015. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/propias/article/programme-national-d-actions-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins>
27. Haute Autorité de Santé. Manuel V2010 de certification des établissements de santé - version juin 2009. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1439969/fr/manuel-v2010-de-certification-des-etablissements-de-sante-version-juin-2009
28. Ministère des Solidarités et de la Santé. Indicateur de bon usage des antibiotiques (ICATB.2) [Internet]. 2016 [cité 1 août 2017]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des->

soins-et-pratiques/qualite/les-indicateurs/indicateurs-in/article/indicateur-de-bon-usage-des-antibiotiques-icatb-2

29. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les antibiotiques considérés comme « critiques » : premières réflexions sur leur caractérisation - Point d'information. 2013. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>
30. Haute Autorité de Santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_665169/strategie-d-antibiotherapie-et-prevention-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante
31. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev.* oct 2005;18(4):638-56.
32. Code de la santé publique. Article R6111-10. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006916516>
33. Knox K, Lawson W, Dean B, Holmes A. Multidisciplinary antimicrobial management and the role of the infectious diseases pharmacist—a UK perspective. *J Hosp Infect.* 1 févr 2003;53(2):85-90.
34. Septimus EJ, Owens RC. Need and Potential of Antimicrobial Stewardship in Community Hospitals. *Clin Infect Dis.* 15 août 2011;53(suppl_1):S8-14.
35. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 1 juill 2016;16(7):847-56.
36. Spoorenberg V, Hulscher MEJL, Akkermans RP, Prins JM, Geerlings SE. Appropriate Antibiotic Use for Patients With Urinary Tract Infections Reduces Length of Hospital Stay. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2014;58(2):164-9.
37. Pulcini C, Defres S, Aggarwal I, Nathwani D, Davey P. Design of a 'day 3 bundle' to improve the reassessment of inpatient empirical antibiotic prescriptions. *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2008;61(6):1384-8.
38. Dedier J, Singer DE, Chang Y, Moore M, Atlas SJ. Processes of Care, Illness Severity, and Outcomes in the Management of Community-Acquired Pneumonia at Academic Hospitals. *Arch Intern Med.* 24 sept 2001;161(17):2099-104.
39. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 avr 2013;(4):CD003543.
40. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 09 2017;2:CD003543.
41. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2016;60(8):4840-52.
42. Charani E, Edwards R, Sevdalis N, Alexandrou B, Sibley E, Mullett D, et al. Behavior Change Strategies to Influence Antimicrobial Prescribing in Acute Care: A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 1 oct 2011;53(7):651-62.

43. Cortoos P-J, De Witte K, Peetermans WE, Simoens S, Laekeman G. Opposing expectations and suboptimal use of a local antibiotic hospital guideline: a qualitative study. *J Antimicrob Chemother.* 1 juill 2008;62(1):189-95.
44. De Souza V, MacFarlane A, Murphy AW, Hanahoe B, Barber A, Cormican M. A qualitative study of factors influencing antimicrobial prescribing by non-consultant hospital doctors. *J Antimicrob Chemother.* 1 oct 2006;58(4):840-3.
45. Giblin TB, Sinkowitz-Cochran RL, Harris PL, Jacobs S, Liberatore K, Palfreyman MA, et al. Clinicians' Perceptions of the Problem of Antimicrobial Resistance in Health Care Facilities. *Arch Intern Med.* 9 août 2004;164(15):1662-8.
46. Tan JA, Naik VN, Lingard L. Exploring obstacles to proper timing of prophylactic antibiotics for surgical site infections. *BMJ Qual Saf.* 1 févr 2006;15(1):32-8.
47. Schouten JA, Hulscher MEJL, Natsch S, Kullberg B-J, Meer JWM van der, Grol RPTM. Barriers to optimal antibiotic use for community-acquired pneumonia at hospitals: a qualitative study. *BMJ Qual Saf.* 1 avr 2007;16(2):143-9.
48. Mertz D, Brooks A, Irfan N, Sung M. Antimicrobial stewardship in the intensive care setting--a review and critical appraisal of the literature. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14220-w14220.
49. Amer MR, Akhras NS, Mahmood WA, Al-Jazairi AS. Antimicrobial stewardship program implementation in a medical intensive care unit at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2013;33(6):547-54.
50. Sistanizad M, Kouchek M, Miri M, Goharani R, Solouki M, Ayazkhoo L, et al. Carbapenem Restriction and its Effect on Bacterial Resistance in an Intensive Care unit of a Teaching Hospital. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2013;12(3):503-9.
51. Sharma PR, Barman P. Antimicrobial consumption and impact of « Reserve antibiotic indent form » in an intensive care unit. *Indian J Pharmacol.* oct 2010;42(5):297-300.
52. Chiu C-H, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Puopolo KM. Effectiveness of a Guideline to Reduce Vancomycin Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J.* avr 2011;30(4):273-278.
53. Rodriguez L, Jung HS, Goulet JA, Cicalo A, Machado-Aranda DA, Napolitano LM. Evidence-based protocol for prophylactic antibiotics in open fractures: Improved antibiotic stewardship with no increase in infection rates. *J Trauma Acute Care Surg.* sept 2014;77(3):400-408.
54. Meyer E, Schwab F, Pollitt A, Bettolo W, Schroeren-Boersch B, Trautmann M. Impact of a Change in Antibiotic Prophylaxis on Total Antibiotic Use in a Surgical Intensive Care Unit. *Infection.* 1 févr 2010;38(1):19-24.
55. Chaves NJ, Ingram RJ, MacIsaac CM, Buising KL. Sticking to minimum standards: implementing antibiotic stewardship in intensive care. *Intern Med J.* 1 déc 2014;44(12a):1180-7.
56. Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, et al. Long-term effect of computer-assisted decision support for antibiotic treatment in critically ill patients: a prospective 'before/after' cohort study. *BMJ Open.* 1 déc 2014;4(12):e005370.
57. Ananda-Rajah MR, McBryde ES, Buising KL, Redl L, MacIsaac C, Cade JF, et al. The role of general quality improvement measures in decreasing the burden of endemic MRSA in a medical-surgical intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1 nov 2010;36(11):1890-8.

58. Wilde AM, Nailor MD, Nicolau DP, Kuti JL. Inappropriate Antibiotic Use Due to Decreased Compliance with a Ventilator-Associated Pneumonia Computerized Clinical Pathway: Implications for Continuing Education and Prospective Feedback. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1 août 2012;32(8):755-63.
59. Slain D, Sarwari AR, Petros KO, McKnight RL, Sager RB, Mullett CJ, et al. Impact of a Multimodal Antimicrobial Stewardship Program on *Pseudomonas aeruginosa* Susceptibility and Antimicrobial Use in the Intensive Care Unit Setting. *Crit Care Res Pract [Internet].* 2011 [cité 15 sept 2017];2011. Disponible sur: /pmcc/articles/PMC3113284/?report=abstract
60. Dortch MJ, Fleming SB, Kauffmann RM, Dossett LA, Talbot TR, May AK. Infection Reduction Strategies Including Antibiotic Stewardship Protocols in Surgical and Trauma Intensive Care Units Are Associated with Reduced Resistant Gram-Negative Healthcare-Associated Infections. *Surg Infect.* 22 nov 2010;12(1):15-25.
61. Hausfater P. Le dosage de la procalcitonine en pratique clinique chez l'adulte. *Rev Médecine Interne.* 1 mai 2007;28(5):296-305.
62. Ferrière F. Intérêt de la procalcitonine, nouveau marqueur de l'infection bactérienne. *Ann Biol Clin (Paris).* 7 févr 2000;58(1):49-59.
63. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock – a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 11 déc 2013;17:R291.
64. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care.* 3 juin 2009;13:R83.
65. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial*. *Crit Care Med.* sept 2011;39(9):2048–2058.
66. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, Rachakonda KS, Stephens D, Harrigan P, et al. Procalcitonin Algorithm in Critically Ill Adults with Undifferentiated Infection or Suspected Sepsis. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 8 oct 2014;190(10):1102-10.
67. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 6 févr 2010;375(9713):463-74.
68. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2011;66(6):1223-30.
69. 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.* 1 mars 2006;202(3):459-67.
70. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JFJ, et al. A Computer-Assisted Management Program for Antibiotics and Other Antiinfective Agents. *N Engl J Med.* 22 janv 1998;338(4):232-8.
71. Fox BC, Imrey PB, Voights MB, Norwood S. Infectious Disease Consultation and Microbiologic Surveillance for Intensive Care Unit Trauma Patients: A Pilot Study. *Clin Infect Dis.* 15 déc 2001;33(12):1981-9.
72. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A Randomized Controlled Trial of an Antibiotic Discontinuation Policy for Clinically Suspected Ventilator-associated Pneumonia*. *Chest.* 1 mai 2004;125(5):1791-9.

73. Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, Ben Hamouda R, Thabet H, Amamou M. Impact d'une politique de prescription d'antibiotiques dans un service de réanimation tunisien. *Médecine Mal Infect.* 1 sept 2006;36(9):460-5.
74. Aubert G, Carricajo A, Vautrin A-C, 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.* févr 2005;59(2):83-9.
75. Ntagiopoulos PG, Paramythiotou E, Antoniadou A, Giamarellou H, Karabinis A. Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms in an Intensive Care Unit in Greece. *Int J Antimicrob Agents.* oct 2007;30(4):360-5.
76. Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Durand-Gassel J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med.* 1 janv 2003;29(1):49-54.
77. Roger PM, Hyvern H, Verleine-Pugliese S, Bourroul C, Giordano J, Fosse T, et al. Consultation systématique d'infectiologie en réanimation médicale: Impact à court terme sur la consommation antibiotique. *Presse Médicale.* 2000;29(30):1640-4.
78. 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 2000;162(2):505-11.
79. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 1 juill 2014;69(7):1748-54.
80. Baysari MT, Lehnbohm EC, Li L, Hargreaves A, Day RO, Westbrook JI. The effectiveness of information technology to improve antimicrobial prescribing in hospitals: A systematic review and meta-analysis. *Int J Med Inf.* 1 août 2016;92(Supplement C):15-34.
81. Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar OJ, Harbarth S. The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 1 oct 2014;20(10):963-72.
82. Harbarth S, Albrich W, Goldmann DA, Huebner J. Control of multiply resistant cocci: do international comparisons help? *Lancet Infect Dis.* 1 nov 2001;1(4):251-61.
83. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial Stewardship at a Large Tertiary Care Academic Medical Center: Cost Analysis Before, During, and After a 7-Year Program. *Infect Control Amp Hosp Epidemiol.* avr 2012;33(4):338-45.
84. Grace C, Kemper Alston W, Ramundo M, Polish L, Kirkpatrick B, Huston C. The Complexity, Relative Value, and Financial Worth of Curbside Consultations in an Academic Infectious Diseases Unit. *Clin Infect Dis.* 15 sept 2010;51(6):651-5.
85. Linkin DR, Paris S, Fishman NO, Metlay JP, Lautenbach E. Inaccurate Communications in Telephone Calls to an Antimicrobial Stewardship Program. *Infect Control Amp Hosp Epidemiol.* juill 2006;27(7):688-94.
86. Linkin DR, Fishman NO, Landis JR, Barton TD, Gluckman S, Kostman J, et al. Effect of Communication Errors During Calls to an Antimicrobial Stewardship Program. *Infect Control Amp Hosp Epidemiol.* déc 2007;28(12):1374-81.
87. Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Järvinen A. Telephone Consultation Cannot Replace Bedside Infectious Disease Consultation in the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 15 févr 2013;56(4):527-35.

88. Gennai S, François P, Bal G, Epaulard O, Stahl JP, Vittoz JP, et al. [Evaluation of a remote infectious disease consultation]. *Med Mal Infect.* oct 2009;39(10):798-805.
89. Vuotto F, Prevotat A, Beraud G, Hembert K, Faure K, Alfandari S, et al. [Could a resident be a remote infectious disease specialist consultant? The Lille teaching hospital experience]. *Med Mal Infect.* nov 2009;39(11):864-6.
90. 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.* 1 août 2001;33(3):289-95.
91. Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* août 2005;62(15):1596-605.
92. Bond C a. (cab), Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed antimicrobial prophylaxis in surgical patients. *Am J Health Syst Pharm.* 15 sept 2007;64(18):1935-42.
93. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. Mise au point 21/03/2011. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/32758/429527/version/1/file/MAP_Aminosides.pdf
94. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française - Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. AMI-SPA. 2013 [Internet]. [cité 22 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/fr/spa5-ami-spa.html>
95. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010. Disponible sur: <http://sfar.org/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle-patients-adultes/>
96. Santé Publique France. Surveillance nationale des infections du site opératoire dans les établissements de santé : réseau ISO-Raisin. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Surveillance-en-incidence/ISO>
97. Gysens IC, Blok WL, Broek PJ van den, Hekster YA, Meer JWM van der. Implementation of an educational program and an antibiotic order form to optimize quality of antimicrobial drug use in a department of internal medicine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 déc 1997;16(12):904-12.
98. Walker S, McGeer A, Simor AE, Armstrong-Evans M, Loeb M. Why are antibiotics prescribed for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly people?: A qualitative study of physicians' and nurses' perceptions. *Can Med Assoc J.* 8 août 2000;163(3):273-7.
99. Wilson BM, Shick S, Carter RR, Heath B, Higgins PA, Sychla B, et al. An online course improves nurses' awareness of their role as antimicrobial stewards in nursing homes. *Am J Infect Control.* 1 mai 2017;45(5):466-70.
100. Commission Européenne. Communication de la Commission — Lignes directrices de l'UE pour une utilisation prudente des antimicrobiens en santé humaine. *Journal Officiel de l'Union Européenne.* 1^{er} juillet 2017. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701\(01\)&from=FR](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701(01)&from=FR)
101. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 avr 2006;(2):CD000259.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire pour l'enquête AMI-SPA (aminosides en probabiliste)

Ami-SPA Questionnaire patient – AMINOSIDE EN PROBABILISTE

No PATIENT : |__|_| Secteur¹ : |__|_| Date de l'entrée dans l'établissement |__|_|/|__|_|/|__|_|

Sexe (Masculin = 1 / Féminin = 2)..... |__|

Age (en années pour ≥1 an)|__|_| an Age (en mois pour les < 1 an)|__|_| mois

Poids (kilogrammes).....|__|_|_| kg

Créatinine disponible dans les 3 derniers jours oui / non si oui, valeur|__|_| mg

.....OU |__|_|_| μmol

La fonction rénale est-elle considérée comme normale par le clinicien Oui / Non

A/ Antécédents dans les 3 mois précédant l'hospitalisation actuelle :
 Hospitalisation Oui / Non / Ne sait pas Antibiothérapie Oui / Non / Ne sait pas

B/ Antibiothérapie entre l'admission et la première dose d'aminoside Oui / Non

Si oui, code[s] molécule[s]² 1/ |__|_|_| 2/ |__|_|_| 3/ |__|_|_|

(Saisir les 3 plus récentes - ne pas prendre en compte l'antibioprophylaxie)

C/ Aminocyclitol (AMI) (codes³ : amikacine=7, gentamicine=51, tobramycine=97, nétilmicine=69)

Code AMI ³	Date début	Date de fin	Site infection suspectée ⁴	Choc septique ¹	Indication [*] AMI ⁵	Dose de chaque injection (mg)	N d'injection / jour	Mode d'administration
__ _	__ _ / __ _ / __ _	__ _ / __ _ / __ _	__ _	Oui / Non	__ _	__ _ _ _	__ _	IV 30 min/IV 60 min / IM/SC/IV autre durée

(¹Choc septique : voir définition dans le manuel - ^{*} indication AMI : ne pas remplir si choc septique = OUI)

- Épuration extra-rénale continue : OUI / NON (cocher oui si épuration débutée avant 1^{ère} administration d'aminoside)

- Hémodialyse intermittente : OUI / NON si oui => moment de l'injection de l'aminoside : avant dialyse / après dialyse

D/ Autres antibiotiques reçus par le patient le jour de la 1^{ère} administration de l'aminoside

Code Molécule ²	Date 1 ^{ère} dose	Date dernière dose
__ _ _	__ _ / __ _ / __ _	__ _ / __ _ / __ _
__ _ _	__ _ / __ _ / __ _	__ _ / __ _ / __ _
__ _ _	__ _ / __ _ / __ _	__ _ / __ _ / __ _

E/ Durée du traitement par aminosides > 72 heures: Oui / Non (si non allez en F/)

si Oui (durée > 72 h) : motif ?

Motif de la poursuite >72 heures (plusieurs réponses possibles)	
- Site de l'infection	<input type="checkbox"/>
- Espèce bactérienne isolée	<input type="checkbox"/>
- Profil de résistance aux antibiotiques	<input type="checkbox"/>
- Gravité du patient	<input type="checkbox"/>
- Présence d'une bactériémie	<input type="checkbox"/>
- Autres	<input type="checkbox"/>

si Oui (durée > 72 h) : quel est le site de l'infection traitée⁴ : |__|_|_| (réponse peut être différente que pour l'infection suspectée en C/)

: Y a-t-il une documentation bactériologique de l'infection traitée : Oui / Non

si oui, saisir les espèces bactériennes isolées :

Bactérie isolée du site de l'infection traitée > 72 h ¹	
- Code bactérie 1	__ _ _ _ _
- Code bactérie 2	__ _ _ _ _
- Code bactérie 3	__ _ _ _ _
- Code bactérie 4	__ _ _ _ _

F/ Dosage de l'aminoside

Temps	Aucun	Date dosage 1	Date dosage 2	Date dosage 3	Date dosage 4	> 4 dosages
Pic	<input type="checkbox"/>					OUI <input type="checkbox"/> / NON <input type="checkbox"/>
Résiduel/creux	<input type="checkbox"/>					OUI <input type="checkbox"/> / NON <input type="checkbox"/>

Annexe 2 : Questionnaire pour l'enquête AMI-SPA (aminosides prescrits dans le cadre d'une antibiothérapie documentée)

Ami-SPA Questionnaire patient – AMINOSIDE & BACTERIO INITIALEMENT DOCUMENTEE

No PATIENT : |__|_|_| Secteur¹ : |__|_|_| Date de l'entrée dans l'établissement |__|_|_| / |__|_|_| / |__|_|_|

Sexe (Masculin = 1 / Féminin = 2)..... |__|_|_|

Age (en années pour ≥1 an) |__|_|_| an Age (en mois pour les < 1 an) |__|_|_| mois

Poids (kilogrammes)..... |__|_|_| kg

Créatinine disponible dans les 3 derniers jours oui / non si oui, valeur |__|_|_| mg
.....OU |__|_|_| µmol

La fonction rénale est-elle considérée comme normale par le clinicien Oui / Non

A/ Antécédents dans les 3 mois précédant l'hospitalisation actuelle :
Hospitalisation Oui / Non / Ne sait pas Antibiothérapie Oui / Non / Ne sait pas

B/ Antibiothérapie entre l'admission et la première dose d'aminoside Oui / Non

Si oui, code(s) molécule(s) ²	1/ __ _ _	2/ __ _ _	3/ __ _ _
--	------------	------------	------------

(Saisir les 3 plus récentes - ne pas prendre en compte l'antibioprophylaxie)

C/ Aminocyclitol (AMI) (codes : amikacine=7, gentamicine=51, tobramycine=97, nétilmicine=69)

Code AMI ³	Date début	Date de fin	Site infection documentée ⁴	Choc septique ⁴	Indication ⁵ AMI ⁶	Dose de chaque injection (mg)	N d'injection / jour	Mode d'administration
__ _ _	__ _ _ / __ _ _ / __ _ _	__ _ _ / __ _ _ / __ _ _	__ _ _	oui / Non	__ _ _	__ _ _	__ _ _	IV 30 min/IV 60 min / IM/SC/IV autre durée

(*Choc septique : voir définition dans le manuel - * indication AMI : ne pas remplir si choc septique = OUI)

- Epuration extra-rénale continue : OUI / NON (cocher oui si épuration débutée avant 1^{ère} administration d'aminoside)

- Hémodialyse intermittente : OUI / NON si oui => moment de l'injection de l'aminoside : avant dialyse / après dialyse

D/ Autres antibiotiques reçus par le patient le jour de la 1^{ère} administration de l'aminoside

Code Molécule ²	Date 1 ^{ère} dose	Date dernière dose
__ _ _	__ _ _ / __ _ _ / __ _ _	__ _ _ / __ _ _ / __ _ _
__ _ _	__ _ _ / __ _ _ / __ _ _	__ _ _ / __ _ _ / __ _ _
__ _ _	__ _ _ / __ _ _ / __ _ _	__ _ _ / __ _ _ / __ _ _

E/ Bactériologie

Bactérie(s) isolée(s) du site de l'infection ⁷	
- Code bactérie 1	__ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
- Code bactérie 2	__ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
- Code bactérie 3	__ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
- Code bactérie 4	__ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Présence d'un profil de résistance chez au moins une des bactéries 1, 2, 3 ou 4 (plusieurs réponses possibles si plusieurs profils détectés)	
- Entérobactérie productrice de BLSE	<input type="checkbox"/>
- Entérobactérie R aux C3G mais non BLSE	<input type="checkbox"/>
- Entérobactérie R à l'imipénème	<input type="checkbox"/>
- Entérobactérie R aux Fluoroquinolones	<input type="checkbox"/>
- P. aeruginosa R ticarcilline ou pipéracilline	<input type="checkbox"/>
- P. aeruginosa R ceftazidime	<input type="checkbox"/>
- P. aeruginosa R imipénème	<input type="checkbox"/>
- Acinetobacter R imipénème	<input type="checkbox"/>
- SARM	<input type="checkbox"/>
- Aucune des bactéries 1, 2, 3 ou 4 ne possède un des profils ci-dessus	<input type="checkbox"/>

F/ Durée du traitement par aminosides > 72 heures : Oui / Non (si non allez en G/)
- si oui (durée de plus de 72 heures) : remplir ci dessous le motif de poursuite

Motif de la poursuite >72 heures (plusieurs réponses possibles)	
- Site de l'infection	<input type="checkbox"/>
- Espèce bactérienne isolée	<input type="checkbox"/>
- Profil de résistance aux antibiotiques	<input type="checkbox"/>
- Gravité du patient	<input type="checkbox"/>
- Présence d'une bactériémie	<input type="checkbox"/>
- Autres	<input type="checkbox"/>

G/ Dosage de l'aminoside

Temps	Aucun	Date dosage 1	Date dosage 2	Date dosage 3	Date dosage 4	Plus de 4 dosages
Pic	<input type="checkbox"/>					OUI / NON
Résiduel/creux	<input type="checkbox"/>					OUI / NON



Review

What happens in hospitals does not stay in hospitals: antibiotic-resistant bacteria in hospital wastewater systems

D. Hocquet^{a,b,*}, A. Muller^{a,b}, X. Bertrand^{a,b}

^aService d'Hygiène Hospitalière, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Besançon, France

^bLaboratoire Chrono-environnement UMR CNRS 6249, Université de Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 November 2015

Accepted 18 January 2016

Available online 1 February 2016

2016

Keywords:

Extended-spectrum β -lactamase

Multidrug resistance

Pseudomonas aeruginosa

Vancomycin-resistant enterococcus

Wastewater

Wastewater treatment plants



CrossMark

SUMMARY

Hospitals are hotspots for antimicrobial-resistant bacteria (ARB) and play a major role in both their emergence and spread. Large numbers of these ARB will be ejected from hospitals via wastewater systems. In this review, we present quantitative and qualitative data of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*, vancomycin-resistant enterococci and *Pseudomonas aeruginosa* in hospital wastewaters compared to community wastewaters. We also discuss the fate of these ARB in wastewater treatment plants and in the downstream environment. Published studies have shown that hospital effluents contain ARB, the burden of these bacteria being dependent on their local prevalence. The large amounts of antimicrobials rejected in wastewater exert a continuous selective pressure. Only a few countries recommend the primary treatment of hospital effluents before their discharge into the main wastewater flow for treatment in municipal wastewater treatment plants. Despite the lack of conclusive data, some studies suggest that treatment could favour the ARB, notably ESBL-producing *E. coli*. Moreover, treatment plants are described as hotspots for the transfer of antibiotic resistance genes between bacterial species. Consequently, large amounts of ARB are released in the environment, but it is unclear whether this release contributes to the global epidemiology of these pathogens. It is reasonable, nevertheless, to postulate that it plays a role in the worldwide progression of antibiotic resistance. Antimicrobial resistance should now be seen as an 'environmental pollutant', and new wastewater treatment processes must be assessed for their capability in eliminating ARB, especially from hospital effluents.

© 2016 Published by Elsevier Ltd on behalf of The Healthcare Infection Society.

Introduction

Antimicrobial resistance is one of the most serious public health concerns of the twenty-first century.¹ The excessive and

inappropriate use of antimicrobials is the main driver of the spread of antibiotic resistance. Antimicrobial selective pressure is particularly high in acute care hospitals; for instance, 20–30% of European inpatients receive an antibiotic treatment during their hospitalization.² Moreover, pathogens spread in hospitals, especially via the hands of healthcare workers. Consequently, hospitals are ecological niches for antibiotic-resistant bacteria (ARB) and play a major role in the emergence and spread of these bacteria. ARB leave hospitals on

* Corresponding author. Address: Service d'Hygiène Hospitalière, Centre Hospitalier Universitaire, 3 boulevard Fleming, Besançon, Cedex 25030, France. Tel.: +33 3 81 66 82 86; fax: +33 3 81 66 89 14. E-mail address: dhocquet@chu-besancon.fr (D. Hocquet).

Table 1
Concentrations of enterobacteria and *Escherichia coli* (ESBL-producing or non-ESBL-producing) in wastewaters

Study	Setting (city, country)	Sampling period	<i>E. coli</i> count (cfu/mL)			No. of ESBL ^b rejected from WWTP per day	Main ESBL ^c
			Community effluents	Hospital effluents	WWTP ^d discharge		
Galvin et al. ¹¹	Galway (Ireland)	Aug 2006 to Jun 2008	ND ^d	5.4 × 10 ⁶ <i>E. coli</i> 3.8% of ESBL ^c	4.8 × 10 ⁴ <i>E. coli</i> 0.5% of ESBL ^c	—	CTX-M group 1
Chagas et al. ¹²	Rio de Janeiro (Brazil)	Jul to Dec 2008	ND	7.4 × 10 ³ coliforms 39% of ESBL ^c	0.3–2 × 10 ³ coliforms 46–56% of ESBL ^c	—	CTX-M
Bréchet et al. ¹³	Besançon (France)	Jan to Apr 2011	7.5 × 10 ⁵ <i>E. coli</i> 0.1% of ESBL ^c	3.5 × 10 ⁵ <i>E. coli</i> 7.5% of ESBL ^c	3.7 × 10 ³ <i>E. coli</i> 0.6% of ESBL ^c	6 × 10 ¹¹	CTX-M-1 (50%) CTX-M-15 (25%)
Ojer-Usoz et al. ¹⁴	Navarra (Spain)	Mar 2011 to Oct 2012	ND	ND	5.6 × 10 ² coliforms 0.4% of ESBL ^c	—	CTX-M-14 (32%) CTX-M-1 (16%)
Blaak et al. ¹⁵	Four sites in The Netherlands	Summers 2011 and 2012	ND	ND	1–10 ESBL ^c	10 ¹⁰ –10 ¹¹	CTX-M-15 (42%) CTX-M-1 (2.4%)
Kwak et al. ¹⁶	Stockholm (Sweden)	Jan 2013 to Feb 2014	7.4 × 10 ⁴ <i>E. coli</i> 2.3% of ESBL ^c	3.7 × 10 ⁴ <i>E. coli</i> 13.6% of ESBL ^c	0.4–1.2 × 10 ² <i>E. coli</i> 2.3% of ESBL ^c	1.1 × 10 ¹²	CTX-M group 1
Korzeniewska et al. ¹⁷	Olsztyn (Poland)	Unknown (13-month period)	1–2.9 × 10 ⁶ coliforms 19% of ESBL ^c	ND	0.6–3.5 × 10 ⁴ coliforms 9.8% of ESBL ^c	—	CTX-M group 1 (61%)
Oberlé et al. ⁵	Rouen (France)	Dec 2009	3.9 × 10 ⁶ <i>E. coli</i>	8.3 × 10 ⁴ <i>E. coli</i>	2.6 × 10 ³ <i>E. coli</i>	—	—

^a WWTP, wastewater treatment plant.

^b ESBL^c, extended-spectrum β-lactamase-producing *E. coli*.

^c ESBL, extended-spectrum β-lactamase.

^d ND, not determined.

^e ESBL^c, extended-spectrum β-lactamase-producing enterobacteria.

colonized patients, but also via the wastewater systems.³ This situation may be worsened when effluents from healthcare facilities are directly discharged with no prior treatment in the wastewater network.⁴ As a consequence, large amounts of antimicrobials are discharged in wastewater and exert a continuous selective pressure upon the ARB. Heavy metals and disinfectants with antibacterial activities may also favour the persistence of ARB in the wastewater microbiome.⁵ Antimicrobial selective pressure favours the intraspecies and inter-species horizontal transfer of resistance genes.⁶

Reports on antibiotic resistance in hospital effluents rely on bacterial culture or detection of antibiotic resistance genes. Given the large number of studies on this topic and the diversity of methods used to characterize ARB, we focused our literature review on the major hospital multidrug-resistant bacteria (MDRB) recovered in hospital effluents (ESBL-producing *Escherichia coli*, vancomycin-resistant enterococci, and *Pseudomonas aeruginosa*) and the potential consequences of their discharge into the wastewater system on ARB global epidemiology. Although we are aware that methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or *mecA* genes may also be recovered in hospital wastewater, we deliberately excluded this ARB from our analysis.⁷ This was because we believe that environmental discharge of MRSA via the sewage systems mostly reflects the carriage of MRSA by patients and does not enhance the acquisition risk of MRSA from the environment.

Here, we present the main published studies and summarize quantitative and qualitative data of ESBL-producing *E. coli*, vancomycin-resistant enterococci, and *P. aeruginosa* in hospital wastewaters compared to community wastewaters. We also discuss the fate of ARB in wastewater treatment plants (WWTPs) and in the downstream environment and explore the available options to control this concern.

Data search strategy

To identify relevant publications, PubMed and Scopus were searched for peer-reviewed articles published between January 1st, 2000 and September 30th, 2015 in the English language. We used the following MeSH terms: Antimicrobial resistance, Wastewater, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, or enterococcus. The literature search identified 140 articles. Abstracts and full text were screened independently by two reviewers (X.B. and A.M.). Studies on targeted bacteria and including quantitative data were retained and are listed, along with their key findings, in Tables I–III. Relevant studies without quantitative data are referred to in the text where relevant.

Antibiotic-resistant bacteria in hospital wastewaters

Extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli* (ESBLEc)

Recent studies have shown the high frequency of human intestinal carriage of ESBLEc in both hospital and community settings. In French hospitals, the incidence of ESBL-producing enterobacteria increased by a factor of four between 2002 and 2013. During that decade, the proportion of *E. coli* among

Table II
Concentrations of *Pseudomonas aeruginosa* in wastewaters

Study	Setting (city, country)	Sampling period	Pseudomonas aeruginosa count (cfu/mL)			Main β -lactam resistance mechanisms in isolates recovered from hospital effluents
			Community effluents	Hospital effluents	Downstream WWTP	
Slekovec et al. ²⁸	Besançon (France)	Jan to Apr 2011	2×10^2 87% of wild type	4×10^3 24% of wild type	1 85% of wild type	Overproduction of AmpC, PER-1
Tumeo et al. ²⁹	Besançon (France)	Mar to May 2005	100% of wild type	34% of wild type	Unknown	Overexpression of efflux systems
Schwartz et al. ³⁰	Mainz-Karlsruhe (Germany)	Unknown	Not detected	1.2×10^4 to $6.4 \times 10^6/100$ ng DNA	Not detected	Unknown

WWTP, wastewater treatment plant.

Table III
Concentrations of enterococci in wastewaters

Study	Setting (city, country)	Sampling period	Enterococci count (cfu/mL)			Resistance
			Community effluents	Hospital effluents	Downstream WWTP	
Leclercq et al. ³⁶	Caen (France)	Dec 2009	–	6.5×10^6	1.4×10^4	100% of amoxicillin resistance in hospital effluents 19% of amoxicillin resistance downstream of the WWTP
Caplin et al. ³⁷	Brighton and Hove (UK)	Apr 1998 to Dec 2000	2×10^6	1.4×10^6	5.4×10^5	Absence of VRE High prevalence of VRE (in both community and hospital effluents)
Narciso da Rocha et al. ³⁸	Porto (Portugal)	Oct 2010 to Jun 2011	–	1.2×10^4 vanA gene copies/1 ng of DNA	1 vanA gene copies/1 ng of DNA	High prevalence of VRE in hospital effluents
Varela et al. ³⁹	Porto (Portugal)	Sep 2011 to Jan 2012	2.4×10^3 to 1.7×10^4 1% of VRE	1×10^2 to 2.6×10^4 6.5% of VRE	1×10^2 0.7% of VRE	High prevalence of VRE (in both community and hospital effluents)

WWTP, wastewater treatment plant; VRE, vancomycin-resistant enterococci.

ESBL-producing enterobacteria rose from 19% to 59%.⁸ In the French community setting, 3–5% of *E. coli* responsible for urinary tract infection produce an ESBL and in 2011 ~5% of adults or children were asymptomatic carriers of ESBL.^{9,10} These ESBLec are inevitably flushed into toilets and thence into the wastewater network. The *E. coli* load in community effluents is $\sim 10^5$ – 10^6 cfu/mL, with large variations in the proportion of ESBLec (0.1–19%) (Table I). In hospital effluents, the concentrations of *E. coli* are within the same range as those found in community wastewater but several studies have reported higher proportions of ESBLec in hospitals (3.8–39%) compared with urban wastewater (Table I).^{5,11–17} This is likely to be due to a higher frequency and density of carriage among inpatients than in community carriers.¹⁸ ESBLec are further favoured in hospital wastewaters by the presence of large amounts of antibiotics and disinfectants. Total *E. coli* concentration is slightly higher in urban than in hospital wastewater, presumably due to the higher wastewater dilution in hospitals where the daily water consumption per bed is high. Overall, due to the much higher volume of urban wastewater released in the sewage network, the majority of ESBLec originates from the community, one-third from hospital wastewater.¹³

The genotyping of ESBLec isolated from wastewater revealed a high degree of genetic diversity. As would be expected, the most recovered clonal complexes (CC10, CC23, CC38, CC361, and CC155) in this environment are the predominant lineages of ESBLec isolated from humans. The phylogroup B2 contains the most virulent extra-intestinal pathogenic *E. coli* (ExPEC), and the predominant clonal complexes of this phylogroup (CC95, CC73, CC127, and CC141) rarely produce ESBL. This contrasts with the B2 pandemic ST131 clone which frequently produces ESBL (mainly CTX-M-15).¹⁹ This clone has recently been detected among antimicrobial-resistant *E. coli* in the rivers that drain the cities of London (Thames) and Barcelona (Llobregat), in the WWTP outflow in Brno (Czech Republic), and on beaches of the Adriatic sea in Italy.^{20–23} The frequencies of ST131 among total ESBLec vary widely between locations. The proportion of this pathogenic clone was high in the River Thames and in the outflow of the WWTP in Brno, where 67% of the fluoroquinolone-resistant *E. coli* and 73% of ESBLec were ST131, respectively. By contrast, much lower proportions of ST131 were found in antibiotic-resistant *E. coli* on Adriatic beaches (3.5%) and in the river Llobregat (8%). To gain a clearer idea of the fate of ST131 isolates released into the network, we recently sampled and analysed the entire wastewater network of a 120,000-inhabitant town in France.¹³ The STs and the *bla*_{ESBL} genes of 243 ESBLec isolated from hospital and urban wastewaters, untreated and treated waters, sludge, river upstream and downstream from the WWTP were determined over a 10-week period. The proportion of ST131 among the ESBLec recovered in the urban and hospital wastewaters was lower than that in the ESBLec isolated from inpatients (3% versus 10%). Furthermore, ST131 were found neither in the WWTP-treated water or sludge nor in the river.¹³ A recent Austrian study showed that CTX-M-15 predominates in ESBLec responsible for urinary tract infections whereas CTX-M-1 predominates in ESBLec isolated in the sewage sludge.²⁴ Unfortunately, the isolates were not ST-typed but CTX-M-15 may be considered as a surrogate marker of ST131 among ESBLec. A Canadian study also demonstrated a decrease in the

prevalence of virulent *E. coli*, such as B2 phylogroup, during wastewater treatment processes.²⁵ These data suggest an under-representation of ST131 in the environment, which contrasts with its high prevalence in humans, and a shift of ESBL-producing *E. coli* population after release in the sewage system. It seems that ST131 is less adapted for survival in the environment than other clones of *E. coli* but studies are needed to support this hypothesis.

Multidrug-resistant *P. aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa is a widespread hospital-acquired pathogen of the respiratory and urinary tracts, especially in intensive care units where 15% of healthcare-associated infections are attributed to this pathogen.²⁶ Unlike *E. coli*, *P. aeruginosa* is not a commensal human bacterium and the frequency of carriage among inpatients is low.²⁷ However, it is ubiquitous in hospital water networks and water points.²⁸ Indeed, in large buildings such as hospitals, there are many locations within the networks of water supply and of wastewater disposal where bacteria are present as a biofilm. *P. aeruginosa* exists mainly in the distal, better-oxygenated, parts of the water distribution system, such as taps, sinks, U-bends, and toilets. The intrinsic resistance of *P. aeruginosa* to many classes of antibiotics and its capacity to acquire resistance to almost all effective antibiotics may complicate the treatment of infections.

Multidrug resistance in *P. aeruginosa* occurs mainly in hospitals and results from chromosomal mutations or horizontal gene transfer. *P. aeruginosa* is ubiquitous within wastewater, with higher concentrations in hospital than in urban wastewater (Table II).^{26,29–32} Unsurprisingly, the proportion of antibiotic-resistant *P. aeruginosa* is much higher in hospital than in urban wastewater (Table II). *P. aeruginosa* isolates resistant to ciprofloxacin or producing VIM-type metallo- β -lactamases, or ESBLs have been obtained from wastewater and hospital discharge sites.^{26,30,33,34} The main STs found in hospital effluent (ST111, ST235, ST395) had previously been isolated from hospitalized patients and the hospital water network.³⁰ Recent reports have shown that most MDR isolates belong to a few clonal types defined as 'high risk', including ST235, ST111, and ST175, that are disseminated in hospitals worldwide. As expected, most of the MDR isolates recovered from hospital effluents belong to these high-risk clones.³⁰

Vancomycin-resistant enterococci (VRE)

Enterococci are Gram-positive bacteria that inhabit the gastrointestinal tracts of humans and many animals. *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* are among the major causes of nosocomial infections worldwide, and the prevalence of vancomycin resistance has increased in recent decades, presumably due to the high antimicrobial pressure in hospitals.³⁵ Table III summarizes the studies evaluating the burden of enterococci in wastewaters.^{36–39} Concentrations of enterococci in urban and hospital wastewater have been found to be similar, but the proportion that were VRE was higher in hospital than in urban effluents. The presence of VRE in effluents depends on local epidemiology, but the clearance of VRE seems low in WWTPs. As expected, these data are similar to observations about *E. coli*, another

commensal of the human gastrointestinal tract. High-risk epidemic CC17 *E. faecium*, which is associated with hospital VRE outbreaks worldwide, is also over-represented in hospital wastewaters.³⁶

Beyond the hospital effluent discharge

Hospital effluents worldwide are loaded with ARB but only a few countries recommend specific treatments before release. For instance, the European Directive 91/271/EEC states that no specific restriction is foreseen for hospital sewage effluents, which may be discharged without treatment. These effluents are thus discharged into the main urban wastewater flow that is further treated by WWTPs. In low-income countries, wastewaters may be in some instances directly released into surface water.³ The share of total wastewater flows produced by hospitals is low and represents 0.2–2%.⁴⁰ WWTPs were originally designed to protect surface waters from the exposure to pathogenic micro-organisms and were not evaluated for the specific clearance of ARB. Given the absence of standardized methods to assess antibiotic resistance in environmental samples, we cannot reliably compare the prevalence of resistance between countries. Nevertheless, discernible patterns emerged for each of the bacterial species considered by this review.

In France, Brechet *et al.* found a clearance of *E. coli* at the WWTP of 97.5%, in line with other studies.^{13,41} Water treatment also decreased the ESBLec load, but the proportion of ESBLec among *E. coli* increased significantly with treatment (0.30% in the inflow versus 0.61% in the outflow). Such an enrichment of ESBL-producing *E. coli* has also been shown in Ireland in a study using another method for counting antimicrobial drug-resistant *E. coli*.¹¹ Ciprofloxacin-resistant *E. coli* were reported to be enriched within a WWTP in Portugal.⁴² These observations indicate that resistant *E. coli* are at no significant disadvantage with respect to susceptible isolates in the treatment plant. Although the mechanisms that favour resistant *E. coli* are not well understood, there is some evidence to support the hypothesis that fluoroquinolones play a key role in the selection of antibiotic-resistant *E. coli*.^{13,14,27,43} Overall, three independent studies estimated that a single WWTP may release from 10^{10} to 10^{12} ESBLec, depending on the plant size, into its downstream river daily.^{13,15,16} In addition, Bréchet *et al.* found that each gram of WWTP-produced sludge used as fertilizer contains 2.6×10^5 ESBLec (Table I).¹¹

Slekovec *et al.* showed that treatment carried out by a WWTP resulted in an overall *P. aeruginosa* clearance rate of 94.0%, which reaches 97% for antimicrobial-resistant isolates.²⁶ Nevertheless, resistant and multidrug-resistant strains will be released into the environment.

It has been shown in France that the total load of enterococci decreases during wastewater treatment without substantial change in species distribution, *E. faecium* being predominant.³⁶ Luczkiewicz *et al.* showed that wastewater treatment increases the proportion of *E. faecalis* and *E. faecium* resistant to fluoroquinolones in Poland.⁴⁴ Similarly, Martins da Costa *et al.* found that nearly 50% enterococci isolated from a set of WWTPs in Portugal were cross-resistant to multiple antibiotics.⁴⁵ By contrast, a USA-wide study showed that wastewater treatment efficiently reduced the concentration of VRE.⁴⁶

Table IV
Clearance of antimicrobial-resistant bacteria by the wastewater treatment plants

Antibiotic-resistant bacteria	Presence in hospital wastewater ^a	Presence in urban wastewater ^b	Effect of the WWTP process	Environmental pollution
ESBL-producing <i>E. coli</i>	+++	++	Enhancing of the proportion of ESBL-producing <i>E. coli</i> among total <i>E. coli</i>	+++
Multidrug-resistant <i>P. aeruginosa</i>	+++	+/-	Decreasing of the proportion of multidrug-resistant <i>P. aeruginosa</i>	+
VRE	+++	+ ^c	Neutral	++

WWTP, wastewater treatment plant; ESBL, extended-spectrum β -lactamase; VRE, vancomycin-resistant enterococci.

^a Depends on the prevalence of antibiotic-resistant bacteria in the studied setting or region or country.

^b Surrounding the hospital wastewater.

^c Depends on the prevalence of VRE in the community.

Despite the lack of conclusive data on the impact of antibiotic resistance on the biological processes in the WWTP, some studies have reported that water treatment favours the spread and the selection of ARB. WWTPs are also described as hotspots for the transfer of antibiotic resistance genes since they combine several favourable factors including high cell density sustained by a nutrient-rich environment, and a recurrent contamination with both antibiotics and ARB. The comprehensive review of Rizzo *et al.* details the fate of ARB in WWTPs, and Table IV summarizes the effect of WWTPs on the three markers, including ESBL-producing *E. coli*, MDR *P. aeruginosa*, and VRE.³

What could we do?

It is unclear whether the release of ARB into the environment through WWTP contributes to the global epidemiology of these pathogens and, more especially, to the acquisition by individuals. In developed countries, the presence of pathogens in treated water poses little risk since humans rarely drink surface water without additional treatment. However, we cannot rule out the risk of human contamination with antibiotic-resistant pathogens after consumption of vegetables grown in fields watered with contaminated rivers or direct reuse of treated water for irrigation.^{47,48} The risk of resistant pathogen dissemination with sewage sludge is also relevant, since this WWTP byproduct may be used as fertilizer in agriculture.⁴⁹ We believe that it is reasonable to postulate that WWTPs contribute to the worldwide rising burden of antibiotic resistance. Further studies are needed to clearly identify epidemiological links between rejection of ARB by WWTPs, environmental reservoirs of ARB, food contamination by ARB and acquisition of ARB by humans via food or environmental exposure; specific clones of ARB, or even specific plasmids, should also be traced in this epidemiological chain. The results of such research would help target efficient interventions to reduce environmental spread of ARB. Further research would be required to identify how to improve the clearance of ARB in WWTPs and/or at points of discharge of hospital effluent. Disinfection technologies could be used but are complex and expensive.³ Chlorine produces carcinogenic byproducts and alternative disinfection technologies, such as ultraviolet (UV) treatment, are substantially more costly and not necessarily more efficient.⁵⁰ Other technologies, such as sand filtration, membrane filtration, constructed wetlands, ozonization of the WWTP outflow, or thermophilic anaerobic digestion for sludge

should also be explored.³ Recent laboratory experiments showed that both UV and peracetic acid disinfections reduced the proportion of *E. coli* that carried antimicrobial resistance genes in municipal wastewaters.⁵¹ Solar disinfection and solar-driven advanced oxidation processes or conductive diamond sono-electrochemical disinfection gave promising results but should be tested on a larger scale.⁵⁰ Whatever new methods might be adopted, they are likely to increase significantly the cost of wastewater treatment and consequently the cost of drinking water.

The great majority of the literature analysed here focused on the spread of ARB in wastewater networks of developed countries. Quantitative data from developing countries are very scarce. However, when considering the shortcomings of wastewater networks in some low-income countries, we may presume that environmental spread of ARB is massive and that the risk of subsequent ARB acquisition is greater than in developed countries.

Conclusion

Antibiotic resistance is a growing global public threat with serious health, political, and economic implications. Hospitals are a source of ARB and antibiotic resistance genes as their effluents are discharged to the sewer systems, rivers, lakes, and seas without prior treatment. Urban, industrial, and agricultural runoffs also represent a significant source of these emerging contaminants. There is a need to assess the ability of processes to control the load of antimicrobial drug resistance in wastewater, which should now be viewed as an 'environmental pollutant'.⁵²

Conflict of interest statement

None declared.

Funding sources

None.

References

- World Health Organization. *Antimicrobial resistance: global report and surveillance*. Geneva: WHO. Available at: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf; 2014 [last accessed January 2016].
- Ansari F, Emtell M, Goossens H, Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence

- survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis* 2009;49:1496–1504.
3. Rizzo L, Manaia C, Merlin C, et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review. *Sci Total Environ* 2013;447:345–360.
 4. Berendonk TU, Manaia CM, Merlin C, et al. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat Rev Microbiol* 2015;13:310–317.
 5. Oberle K, Capdeville MJ, Berthe T, Budzinski H, Petit F. Evidence for a complex relationship between antibiotics and antibiotic-resistant *Escherichia coli*: from medical center patients to a receiving environment. *Environ Sci Technol* 2012;46:1859–1868.
 6. Cantas L, Shah SQ, Cavaco LM, et al. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. *Front Microbiol* 2013;4:96.
 7. Gaze W, O'Neill C, Wellington E, Hawkey P. Antibiotic resistance in the environment, with particular reference to MRSA. *Adv Appl Microbiol* 2008;63:249–280.
 8. Carbonne A, Arnaud I, Maugat S, et al. National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in France through the RAISON network: a 9 year experience. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:954–959.
 9. Nicolas-Chanoine MH, Gruson C, Bialek-Davenet S, et al. 10-Fold increase (2006–11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:56256–56258.
 10. Birgy A, Cohen R, Levy C, et al. Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in French children. *BMC Infect Dis* 2012;12:315.
 11. Galvin S, Boyle F, Hickey P, Vellinga A, Morris D, Cormican M. Enumeration and characterization of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* bacteria in effluent from municipal, hospital, and secondary treatment facility sources. *Appl Environ Microbiol* 2010;76:4772–4779.
 12. Chagas TP, Seki LM, Cury JC, et al. Multiresistance, beta-lactamase-encoding genes and bacterial diversity in hospital wastewater in Rio de Janeiro, Brazil. *J Appl Microbiol* 2011;111:572–581.
 13. Brechet C, Plantin J, Sauget M, et al. Wastewater treatment plants release large amounts of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* into the environment. *Clin Infect Dis* 2014;58:1658–1665.
 14. Ojer-Usoz E, Gonzalez D, Garcia-Jalon I, Vitas AI. High dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in effluents from wastewater treatment plants. *Water Res* 2014;56:37–47.
 15. Blaak H, de Kruijf P, Hamidjaja RA, van Hoek AH, de Roda Husman AM, Schets FM. Prevalence and characteristics of ESBL-producing *E. coli* in Dutch recreational waters influenced by wastewater treatment plants. *Vet Microbiol* 2014;171:448–459.
 16. Kwak YK, Colque P, Byfors S, Giske CG, Mollby R, Kuhn I. Surveillance of antimicrobial resistance among *Escherichia coli* in wastewater in Stockholm during 1 year: does it reflect the resistance trends in the society? *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:25–32.
 17. Korzeniewska E, Hamisz M. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive Enterobacteriaceae in municipal sewage and their emission to the environment. *J Environ Manage* 2013;128:904–911.
 18. Ruppe E, Lixandru B, Cojocaru R, et al. Relative fecal abundance of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and their occurrence in urinary-tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:4512–4517.
 19. Nicolas-Chanoine MH, Bertrand X, Madec JY. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:543–574.
 20. Dhanji H, Murphy NM, Akhigbe C, et al. Isolation of fluoroquinolone-resistant O25b:H4-ST131 *Escherichia coli* with CTX-M-14 extended-spectrum beta-lactamase from UK river water. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:512–516.
 21. Colomer-Lluch M, Mora A, Lopez C, et al. Detection of quinolone-resistant *Escherichia coli* isolates belonging to clonal groups O25b:H4-B2-ST131 and O25b:H4-D-ST69 in raw sewage and river water in Barcelona, Spain. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:758–765.
 22. Dolejska M, Frolkova P, Florek M, et al. CTX-M-15-producing *Escherichia coli* clone B2-O25b-ST131 and *Klebsiella* spp. isolates in municipal wastewater treatment plant effluents. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2784–2790.
 23. Vignaroli C, Luna GM, Pasquaroli S, et al. Epidemic *Escherichia coli* ST131 and *Enterococcus faecium* ST17 in coastal marine sediments from an Italian beach. *Environ Sci Technol* 2013;47:13772–13780.
 24. Zarfel G, Galler H, Feierl G, et al. Comparison of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) carrying *Escherichia coli* from sewage sludge and human urinary tract infection. *Environ Pollut* 2013;173:192–199.
 25. Frigon D, Biswal BK, Mazza A, Masson L, Gehr R. Biological and physicochemical wastewater treatment processes reduce the prevalence of virulent *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol* 2013;79:835–844.
 26. Slekovec C, Plantin J, Chollet P, et al. Tracking down antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a wastewater network. *PLoS One* 2012;7:e49300.
 27. Bertrand X, Thouverez M, Talon D, et al. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Med* 2001;27:1263–1268.
 28. Kerr KG, Snelling AM. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. *J Hosp Infect* 2009;73:338–344.
 29. Tumeo E, Gbaguidi-Haore H, Patry I, Bertrand X, Thouverez M, Talon D. Are antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitalised patients recovered in the hospital effluents? *Int J Hyg Environ Health* 2008;211:200–204.
 30. Schwartz T, Volkman H, Kirchen S, et al. Real-time PCR detection of *Pseudomonas aeruginosa* in clinical and municipal wastewater and genotyping of the ciprofloxacin-resistant isolates. *FEMS Microbiol Ecol* 2006;57:158–167.
 31. Spindler A, Otton LM, Fuentefria DB, Corcao G. Beta-lactams resistance and presence of class 1 integron in *Pseudomonas* spp. isolated from untreated hospital effluents in Brazil. *Antonie van Leeuwenhoek* 2012;102:73–81.
 32. Fuentefria DB, Ferreira AE, Corcao G. Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from hospital wastewater and superficial water: are they genetically related? *J Environ Manage* 2011;92:250–255.
 33. Quinteira S, Peixe L. Multiniche screening reveals the clinically relevant metallo-beta-lactamase VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* far from the hospital setting: an ongoing dispersion process? *Appl Environ Microbiol* 2006;72:3743–3745.
 34. Scotta C, Juan C, Cabot G, et al. Environmental microbiota represents a natural reservoir for dissemination of clinically relevant metallo-beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5376–5379.
 35. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, et al. Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1996;348:1615–1619.
 36. Ledercq R, Oberle K, Galopin S, Cattoir V, Budzinski H, Petit F. Changes in enterococcal populations and related antibiotic resistance along a medical center-wastewater treatment plant-river continuum. *Appl Environ Microbiol* 2013;79:2428–2434.
 37. Caplin JL, Hanlon GW, Taylor HD. Presence of vancomycin and ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* of epidemic clonal complex-17 in wastewaters from the south coast of England. *Environ Microbiol* 2008;10:885–892.

38. Narciso-da-Rocha C, Varela AR, Schwartz T, Nunes OC, Manaia CM. *bla*TEM and *vanA* as indicator genes of antibiotic resistance contamination in a hospital–urban wastewater treatment plant system. *J Global Antimicrob Resist* 2014;2:309–315.
39. Varela AR, Ferro G, Vredenburg J, et al. Vancomycin resistant enterococci: from the hospital effluent to the urban wastewater treatment plant. *Sci Total Environ* 2013;450–451:155–161.
40. Carraro E, Bonetta S, Bertino C, Lorenzi E, Bonetta S, Gilli G. Hospital effluents management: chemical, physical, microbiological risks and legislation in different countries. *J Environ Manage* 2015;168:185–199.
41. Garcia-Armisen T, Servais P. Respective contributions of point and non-point sources of *E. coli* and enterococci in a large urbanized watershed (the Seine river, France). *J Environ Manage* 2007;82:512–518.
42. Ferreira da Silva M, Vaz-Moreira I, Gonzalez-Pajuelo M, Nunes OC, Manaia CM. Antimicrobial resistance patterns in Enterobacteriaceae isolated from an urban wastewater treatment plant. *FEMS Microbiol Ecol* 2007;60:166–176.
43. Figueira V, Serra E, Manaia CM. Differential patterns of antimicrobial resistance in population subsets of *Escherichia coli* isolated from waste- and surface waters. *Sci Total Environ* 2011;409:1017–1023.
44. Luczkiewicz A, Jankowska K, Fudala-Kstazek S, Olanczuk-Neyman K. Antimicrobial resistance of fecal indicators in municipal wastewater treatment plant. *Water Res* 2010;44:5089–5097.
45. Martins da Costa P, Vaz-Pires P, Bemardo F. Antimicrobial resistance in *Enterococcus* spp. isolated in inflow, effluent and sludge from municipal sewage water treatment plants. *Water Res* 2006;40:1735–1740.
46. Rosenberg Goldstein RE, Micallef SA, Gibbs SG, et al. Detection of vancomycin-resistant enterococci (VRE) at four U.S. wastewater treatment plants that provide effluent for reuse. *Sci Total Environ* 2014;466–467:404–411.
47. Blaak H, van Hoek AH, Veenman C, et al. Extended spectrum β -lactamase- and constitutively AmpC-producing Enterobacteriaceae on fresh produce and in the agricultural environment. *Int J Food Microbiol* 2014;168–169:8–16.
48. Becerra-Castro C, Lopes AR, Vaz-Moreira I, Silva EF, Manaia CM, Nunes OC. Wastewater reuse in irrigation: a microbiological perspective on implications in soil fertility and human and environmental health. *Environ Int* 2015;75:117–135.
49. Kelesidis A, Stasinakis AS. Comparative study of the methods used for treatment and final disposal of sewage sludge in European countries. *Waste Manage* 2012;32:1186–1195.
50. Biswal BK, Khairallah R, Bibi K, et al. Impact of UV and peracetic acid disinfection on the prevalence of virulence and antimicrobial resistance genes in uropathogenic *Escherichia coli* in wastewater effluents. *Appl Environ Microbiol* 2014;80:3656–3666.
51. Rizzo L, Della Sala A, Fiorentino A, Li Puma G. Disinfection of urban wastewater by solar driven and UV lamp – TiO₂ photocatalysis: effect on a multi drug resistant *Escherichia coli* strain. *Water Res* 2014;53:145–152.
52. Chen H, Zhang M. Effects of advanced treatment systems on the removal of antibiotic resistance genes in wastewater treatment plants from Hangzhou, China. *Environ Sci Technol* 2013;47:8157–8163.

Épidémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline en néonatalogie au CHRU de Besançon

Allison Muller¹, Raphael Anxionnat², Xavier Bertrand¹

1- Service d'hygiène hospitalière

2- Service réanimation pédiatrique et de néonatalogie
CHRU Besançon

✉ Pr Xavier Bertrand – Service d'hygiène hospitalière - CHRU – 3, boulevard Alexandre-Fleming – 25030 Besançon
E.mail : xbertrand@chu-besancon.fr

S *taphylococcus aureus* est une bactérie dont la pathogénicité n'est plus à prouver, notamment chez les patients en réanimation et en soins intensifs, particulièrement à risque de par leur fragilité, les comorbidités associées et la présence de dispositifs invasifs. Les services de réanimation pédiatrique et de néonatalogie sont exposés à un risque accru de survenue d'infections à *S. aureus*, en raison d'une colonisation nasale

importante chez l'enfant, en particulier chez le prématuré, puisqu'elle est d'environ 50 % au cours des six premières semaines de vie [1]. La plupart du temps, les nouveau-nés sont colonisés et/ou infectés par des souches multisénsibles, toutefois de nombreuses épidémies impliquant des souches résistantes à la méticilline (SARM) sont rapportées dans la littérature [2]. Le CHRU de Besançon (CHRU) a ainsi été confronté à deux épidémies de

RÉSUMÉ

Les infections à staphylocoque en pédiatrie et néonatalogie sont un problème récurrent et celles à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) sont les plus susceptibles de provoquer des difficultés thérapeutiques. Deux épidémies impliquant deux clones de SARM ont été détectées et investiguées dans les services de néonatalogie et de réanimation néonatale du CHRU de Besançon, la première de juin à août et la seconde d'octobre à décembre 2014. Au cours de la seconde, une bactériémie compliquée d'une méningite a été diagnostiquée. Le génotypage a révélé que les souches responsables appartenaient respectivement au complexe clonal CC22 et CC1, ce dernier n'ayant encore jamais été décrit en France en néonatalogie. Après un audit réalisé par l'équipe d'hygiène hospitalière et une revue de la littérature, des difficultés inhérentes à la prise en charge des colonisations à SARM en néonatalogie sont apparues : terrain fragile, prothèses invasives, nombreux intervenants, présence prolongée des familles, difficultés de pratiquer les mesures de décolonisation, lésions nasales dues aux sondes favorisant les infections invasives. Il a été proposé un plan d'action : actualisation des pratiques sur la prévention de la transmission manuportée, dépistage systématique et hebdomadaire du portage nasal de SARM et décolonisation nasale par mupirocine en cas de résultat positif. Ces mesures ont permis de contrôler l'épidémie.

MOTS-CLÉS

Staphylococcus aureus – Épidémie – Néonatalogie.

ABSTRACT

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic in the Besançon teaching hospital neonatology unit

Staphylococcus aureus infections are a recurring problem in neonatal and paediatric care and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is the most likely source of therapeutic issues. Two epidemics involving two MRSA clones were detected and investigated in the Besançon teaching hospital neonatology and neonatal intensive care units, the first from June to August and the second from October to December 2014. During the second outbreak, one bacteraemia complicated by meningitis was diagnosed. Genotyping revealed that the responsible strains belonged respectively to the CC22 and CC1 clonal complexes, the latter never having been reported in neonatology in France. After an audit by the hospital hygiene team and a review of the literature, problems inherent to the care of MRSA colonisation in neonatology were detected: fragility of terrains, invasive prostheses, numerous carers, prolonged presence of relatives, difficulty of implementing decolonisation measures, catheter-related nasal lesions encouraging invasive infection. An action plan was set up with an update of hand-transmitted prevention practices, systematic weekly screening of nasal MRSA carriage and nasal mupirocin decolonisation in case of positive results. These measures allowed us to control the epidemic.

KEYWORDS

Staphylococcus aureus – Epidemic – Neonatology.

SARM dans son service de néonatalogie en 2014, dont l'une était due à une souche appartenant au complexe clonal CC1 (encore jamais identifié en France dans un service de néonatalogie) à l'origine d'une méningite associée à une bactériémie chez l'un des prématurés.

Description des épidémies de SARM

Au cours de l'année 2014, une colonisation ou une infection à SARM a été identifiée chez douze enfants, dont onze nouveau-nés, hospitalisés dans le service de néonatalogie ou de réanimation néonatale et pédiatrique du CHRUB.

Événement inaugural

Un premier nouveau-né hospitalisé en néonatalogie a présenté un prélèvement positif à SARM en mars 2014. Cette souche, typée par *Pulsed-field gel electrophoresis* (PFGE) *a posteriori*, a été identifiée comme appartenant au pulsotype A et n'ayant aucun lien avec les souches à l'origine des deux épidémies.

Première épidémie: juin à août 2014

Le 10 juin 2014, l'enfant ZN, hospitalisé dans le service de réanimation infantile, présente un premier prélèvement positif à SARM (plaie et rectum). Cet enfant est transféré en néonatalogie le 20 juillet. Le 26 juillet, un prélèvement d'œil réalisé chez un enfant de néonatalogie (MS) s'avère positif à SARM. L'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) requiert alors la mise en place de précautions complémentaires contact et d'un dépistage nasal hebdomadaire généralisés à tous les enfants hospitalisés dans ce service. Deux autres enfants porteurs sont identifiés le 30 juillet (CS et GO), et de nouveaux dépistages chez l'enfant ZN reviennent positifs à SARM à partir du 30 juillet, cet enfant étant probablement le cas index. Le typage des souches par PFGE a en effet montré que les souches appartenaient au même pulsotype B, et la transmission croisée via les soignants du service a été retenue comme l'hypothèse de diffusion de la souche la plus vraisemblable (Figure 1).

En novembre, un enfant de néonatalogie (TM) présente un dépistage positif lié à cette même souche appartenant au pulsotype B. Les hypothèses avancées pour expliquer un nouvel isolement de cette souche ont été le portage par un soignant ou par un enfant non dépisté ou ayant eu un dépistage faussement négatif. Ce clone n'a plus été identifié par la suite.

Événement intercurrent: août 2014

Au mois d'août, deux enfants sont identifiés porteurs, l'un hospitalisé en néonatalogie (BA) et l'autre en réanimation pédiatrique (UB). Ces deux souches n'ont pas été typées pour des raisons techniques, on ne peut donc pas les rattacher à l'un des épisodes, mais la chronologie et leur profil de résistance serait en faveur du pulsotype B.

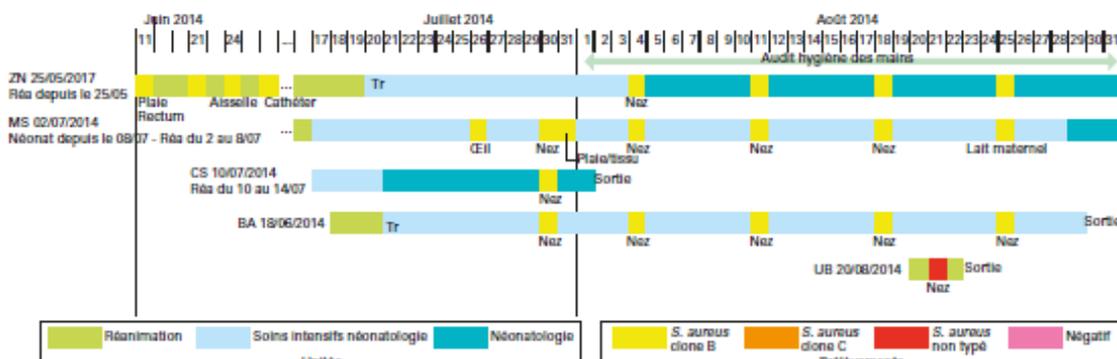
Deuxième épidémie: octobre à décembre 2014

Le 30 octobre 2014, un enfant (DP) présente un dépistage nasal positif à SARM dans le service de néonatalogie, puis le 4 novembre, son frère jumeau (DF) est également identifié comme porteur. Le 10 novembre, un troisième enfant porteur est identifié (MY). Deux autres enfants vont ensuite présenter un prélèvement positif lors du dépistage hebdomadaire du 24 novembre (RL et TM). Ces cinq souches seront typées par PFGE et identifiées comme appartenant au pulsotype C, à l'exception de celle de l'enfant TM, qui appartient au pulsotype B le rattachant au premier épisode d'épidémie à SARM. Cette seconde épidémie prendra fin en décembre 2014 et sera marquée par la survenue d'une infection nosocomiale invasive chez l'un des enfants porteurs (Figure 2).

Infection nosocomiale invasive liée à la souche CC1

La seconde épidémie de SARM liée à une souche de pulsotype C est donc marquée par la survenue d'une infection nosocomiale invasive. L'enfant RL, né le 27 octobre 2014 à la maternité du CHRUB, est transféré à sa naissance

Figure 1 – Synoptique des cas de la première épidémie de SARM liée au pulsotype B, juin à août 2014



dans le service de réanimation néonatale pour prématurité à 26 semaines d'aménorrhée, où il y était initialement intubé et ventilé. L'évolution est favorable et l'enfant est transféré dans le service de néonatalogie le 14 novembre, dans lequel il bénéficie de dépistages systématiques de portage nasal de SARM, réalisés de façon hebdomadaire dans le contexte de cas groupés de colonisation par ce germe. Les deux premiers dépistages de ce patient, datant du 14 et 17 novembre, sont négatifs, puis les deux suivants réalisés les 24 novembre et 1^{er} décembre s'avèrent positifs. L'enfant va alors présenter, dès le 1^{er} décembre, de multiples épisodes majeurs de désaturation, avec instabilité respiratoire et hyperthermie. L'enfant est ensuite transféré en réanimation néonatale à partir du 2 décembre, avec réalisation de multiples prélèvements microbiologiques et instauration d'une antibiothérapie probabiliste à très large spectre par céfotaxime, amikacine, vancomycine et fosfomycine. Les hémocultures et la ponction lombaire reviennent positives à SARM, définissant une méningite associée à une bactériémie d'origine nosocomiale, ainsi que la culture d'un cathéter épicutanéocave. L'antibiothérapie associant vancomycine et rifampicine est adaptée aux résultats de l'antibiogramme. L'évolution est alors favorable, les hémocultures du 8 décembre et la ponction lombaire du 11 décembre reviennent stériles. Deux portes d'entrée peuvent être suspectées pour cette infection invasive: le cathéter épicutanéocave (identifié comme colonisé par SARM le 2 novembre et retiré le jour même), ou une diffusion à partir d'une plaie au niveau de la muqueuse nasale (les prélèvements de nez étant positifs les 24 novembre et 1^{er} décembre, et une décolonisation nasale par mupirocine n'ayant pu être réalisée en raison de l'oxygénothérapie).

Mise en évidence du complexe clonal CC1

L'analyse des déterminants de résistance et des facteurs de virulence des souches a été réalisée par le Centre

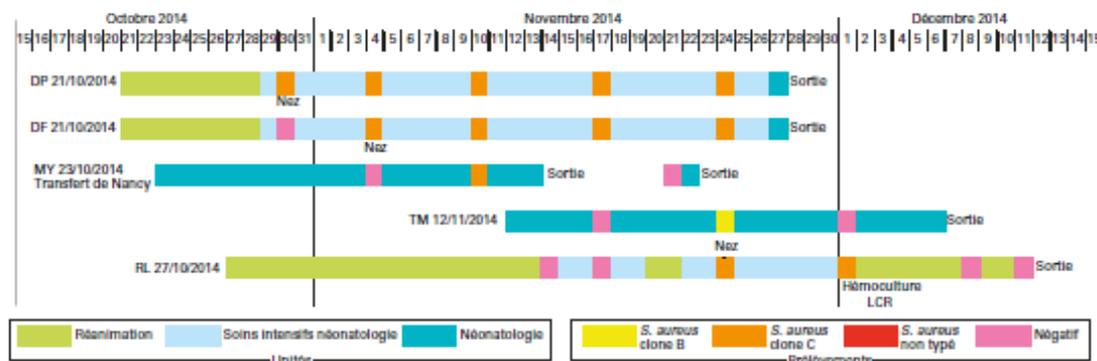
national de référence des staphylocoques et a mis en évidence la présence des gènes *mecA*, *seh* et d'un allèle de type *agr3* chez la souche de pulsotype C. Il n'a été retrouvé chez cette souche ni gènes codant pour la leucocidine de Panton-Valentine, ni facteurs de virulence spécifiquement associés à la survenue d'une méningite. Le typage par *Multilocus Sequence Typing* (MLST) a identifié la souche de pulsotype B comme appartenant au clone ST22, le rattachant au complexe clonal CC22, et la souche de pulsotype C comme étant le clone ST3076, appartenant au complexe clonal CC1.

Il s'agit de la première identification d'une souche appartenant au CC1 dans un service de néonatalogie d'un établissement de santé français à notre connaissance. Ce clone a en revanche déjà été isolé chez des patients adultes, notamment en milieu carcéral à Nantes, mais dans ce cas la souche était sensible à la méticilline et portait les gènes codant pour la leucocidine de Panton-Valentine [3]. Le complexe clonal CC1 a également été identifié dans un service de néonatalogie en Italie, où il représentait quinze souches parmi les 187 souches de SARM isolées sur une période de trois ans, soit 8 % [4]. Quatorze souches sur les quinze identifiées dans cette étude appartenaient à un même clone épidémique, et l'analyse a identifié que le cas index était un enfant transféré depuis un autre hôpital, et que la souche appartenait au clone ST1, à la différence de l'épidémie survenue au CHRUB, qui impliquait une souche ST3076 [5].

Mesures mises en place par l'EOH

Pour chaque enfant identifié porteur de SARM, les précautions complémentaires contact étaient mises en place et l'enfant était placé en chambre individuelle. Pour la seconde épidémie, chaque enfant du secteur était mis en précautions complémentaires contact, qu'il soit colonisé/infecté par SARM ou non. Un audit d'observance de l'hygiène des mains a été mené par l'EOH, et a permis d'observer les pratiques de 33 membres du personnel médical et paramédical: les opportunités d'hygiène des

Figure 2 – Synoptique des cas de la seconde épidémie à SARM liée au pulsotype C, octobre à décembre 2014.



mains étaient pratiquement toujours conformes, mais la technique était souvent inappropriée.

Un dépistage nasal hebdomadaire systématique du portage de SARM a été mis en place dans le service de néonatalogie d'abord, puis également dans le service de réanimation néonatale et pédiatrique. En cas de dépistage positif, une décolonisation nasale par mupirocine était proposée pour l'enfant porteur, cette mesure n'étant réalisable que pour les enfants non placés sous oxygénothérapie. De même, la décolonisation cutanée, recommandée en association à la décolonisation nasale chez les patients porteurs de SARM, n'a pu être réalisée chez le nouveau-né, en raison de l'absence d'autorisation de mise sur le marché des antiseptiques proposés pour cette décolonisation en néonatalogie.

Dans nos services de néonatalogie, plusieurs épidémies clonales ont été identifiées au cours des dix dernières années, impliquant des pathogènes peu fréquents comme *Enterobacter cloacae* [6] et *Streptococcus galloyticus* [7], mais aussi des bactéries plus classiques comme *S. aureus*. Au cours d'une épidémie impliquant une souche de *S. aureus* sensible à la méticilline producteur de TSST-1 (données non publiées), un dépistage du personnel soignant a été organisé mais il n'a pas permis d'identifier la source de l'épidémie et a posé certains problèmes au sein de l'équipe soignante. L'épidémie rapportée dans cet article est la première impliquant des SARM en néonatalogie au CHRU de Besançon. Compte tenu des difficultés antérieures, nous n'avons proposé ni dépistage des soignants ni des parents. L'origine des souches de SARM responsables des différents épisodes reste donc incertaine, les deux principales hypothèses étant un portage par du personnel soignant ou par les parents, entraînant une introduction des souches dans le service, puis une diffusion par transmission croisée du fait d'une non-application stricte des précautions standard.

Conclusion

Des situations épidémiques impliquant des souches de SARM ont été fréquemment rapportées en réanimation néonatale et pédiatrique [8-11]. Les mesures décrites dans la littérature pour contrôler ces épidémies comprennent : l'identification du réservoir par dépistage nasal à la recherche de SARM, l'application de précautions complémentaires de type contact pour les enfants porteurs ou la mise en place de *cohorting*, et la réalisation

d'un audit des pratiques d'hygiène de base, ainsi qu'un rappel de l'importance de l'hygiène des mains et de l'utilisation des solutions hydro-alcooliques pour contrôler la transmission croisée. L'utilisation de la mupirocine peut également s'avérer intéressante pour décoloniser les patients et réduire le réservoir, même si son application est plus délicate que chez l'adulte, notamment chez les enfants bénéficiant d'une oxygénothérapie.

Références

- 1- LEBON A, LABOUT JA, VERBRUGH HA, *et al.* Dynamics and determinants of *Staphylococcus aureus* carriage in infancy: the Generation R Study. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3517-3521.
- 2- GIUFFRÉ M, BONURA C, CIPOLLA D, MAMMINA C. MRSA Infection in the neonatal intensive care unit. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 499-509.
- 3- BOURIGAULT C, CORVEC S, BRULET V, *et al.* Outbreak of skin infections due to panton-valentine leukocidin-positive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in a French prison in 2010-2011. *PLoS currents* 2014; 6.
- 4- GERACI DM, GIUFFRÉ M, BONURA C, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: a three-year prospective study in a neonatal intensive care unit in Italy. *PLoS One* 2014; 9: e87760.
- 5- GIUFFRÉ M, CIPOLLA D, BONURA C, *et al.* Epidemic spread of ST1-MRSA-IVa in a neonatal intensive care unit, Italy. *BMC pediatrics* 2012; 12: 64.
- 6- GBAGUIDI-HAORE H, TALON D, THOUVEREZ M, MENGET A, BERTRAND X. Molecular epidemiology of *Enterobacter cloacae* in a neonatal department: a 2-year surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 643-648.
- 7- FLORET N, BAILLY P, THOUVEREZ M, *et al.* A cluster of bloodstream infections caused by *Streptococcus galloyticus* subspecies *pasteurianus* that involved 5 preterm neonates in a university hospital during a 2-month period. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 194-196.
- 8- SAIMAN L, CRONQUIST A, WU F, *et al.* An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 317-321.
- 9- KHOURY J, JONES M, GRIM A, DUNNE WM JR, FRASER V. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a neonatal intensive care unit by active surveillance and aggressive infection control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 616-621.
- 10- ANDERSEN BM, LINDEMANN R, BERGH K, *et al.* Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive unit associated with understaffing, overcrowding and mixing of patients. *J Hosp Infect* 2002; 50: 18-24.
- 11- LEPELLETIER D, CAILLON J, CORVEC S, ROZE JC, GRAS C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a neonatal intensive care unit: Impact of infection control measures. *Med Mal Infect* 2008; 38 Suppl 2: S100-2.

Conflit potentiel d'intérêts : aucun.

