



**HAL**  
open science

# Efficacité et coût-efficacité des programmes de bon usage des antibiotiques à l'hôpital

Anne Perozziello

## ► To cite this version:

Anne Perozziello. Efficacité et coût-efficacité des programmes de bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Cité, 2019. Français. NNT : 2019UNIP7207. tel-03690706

**HAL Id: tel-03690706**

**<https://theses.hal.science/tel-03690706v1>**

Submitted on 8 Jun 2022

**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.

THESE DE DOCTORAT  
PREPAREE A L'UNIVERSITE DE PARIS

Spécialité

Economie de la santé

"ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE ED 393  
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE"

*Unité de recherche IAME UMR 1137*

*Equipe DeSCID : Decision Sciences in Infectious Disease : Prevention, Control and Care*

# Efficacité et coût-efficacité des programmes de bon usage des antibiotiques à l'hôpital

Présentée par Anne PEROZZIELLO

Dirigée par Jean-Christophe LUCET

Présentée et soutenue publiquement à Paris le 16 septembre 2019

Président du jury :

Rapporteur : Professeur Jean-Jacques PARIENTI – CHU de Caen

Rapporteur : Professeur Céline PULCINI – CHU de Nancy

Examineurs : Dr Benoît DERVAUX –CHRU de Lille

Examineurs : Dr Catherine DUMARTIN – CHU de Bordeaux

Examineurs : Professeur Vincent LE MOING – CHU de Montpellier

Examineurs : Professeur Agnès LEFORT – Hôpital Beaujon - APHP

Directeur de thèse : Professeur Jean-Christophe LUCET – Hôpital Bichat - APHP

**Titre :** Efficacité et coût-efficacité des programmes de bon usage des antibiotiques à l'hôpital

**Résumé :** Dans le contexte d'augmentation de la résistance bactérienne et du mésusage connu des antibiotiques, les programmes de bon usage des antibiotiques (PBUA) ont été développés dans les hôpitaux français depuis plusieurs décennies. Cependant, ces programmes reposent sur des structurations inégales et manquent souvent de ressources pour pouvoir intégrer l'ensemble des mesures et interventions recommandées par les instances nationales et internationales. L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'efficacité et le coût-efficacité des PBUA afin de démontrer l'efficacité des stratégies pour promouvoir le bon usage des antibiotiques (BUA) et tenter de convaincre les décideurs de la nécessité d'investir dans ces programmes. Au préalable, nous avons comme objectif de réaliser un état des lieux de l'organisation et des activités des PBUA en France, car nous ne disposons que de peu d'informations pour le contexte français. Nous avons également réalisé une enquête par questionnaire auprès des prescripteurs, bénéficiaires des PBUA, afin de connaître leurs opinions et attentes par rapport aux dispositifs et mesures en place dans leur établissement.

Nos résultats ont montré que les stratégies de promotion du BUA sont coût-efficaces ; nous avons également montré l'impact des PBUA pouvait être encore plus conséquent au regard d'autres critères que celui de l'efficacité que nous avons choisi. Nous avons également mis en avant une implantation encore trop parcellaire des PBUA en France, notamment due à un manque de moyens humains et informatiques. Une formalisation et une systématisation dans les interventions réalisées permettraient également d'augmenter l'efficacité des programmes.

**Mots clefs :** Coût-efficacité ; Programme de bon usage des antibiotiques ; Modélisation ; Méthodes qualitatives ; Antibiotiques ; Résistance bactérienne

**Title :** Effectiveness and cost-effectiveness of antimicrobial stewardship programmes in hospitals

**Abstract :** In a context of growing incidence of bacterial resistance, antimicrobial stewardship programmes (ASP) have been developed in French hospitals for several decades. However, those programmes have unequal levels of structuration and often lack of resources to implement the measures and interventions recommended by international and national recommendations. The main objective of this work was to evaluate the effectiveness and the cost-effectiveness of ASP, in order to assess the efficiency of strategies to promote appropriate antibiotic use and convince the stakeholders on the necessity to invest in ASP.

We also had secondary objectives: to map the current organisation and actions of ASP in French hospitals, as there were very few data available. We also wanted to assess prescribers' experience and opinions regarding ASP, by performing a cross-sectional survey among prescribers of the participating hospitals.

Our results showed that ASP strategies were cost-effective; we also demonstrated that ASP's effect could be more important if we considered all outcomes beyond the efficiency criteria we chose. From our survey about ASP organisation, we concluded that their implementation was still partial, due to a lack of human and information technology resources. ASP would also benefit from a more formalised framework and systematic interventions.

**Keywords :** Cost-effectiveness ; Antimicrobial stewardship programme ; modelling ; Qualitative methods ; antibiotics ; bacterial resistance

*A mes parents,*

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les professeurs Jean-Christophe LUCET, directeur de cette thèse et Yazdan YAZDANPANAHAH, responsable de l'équipe INSERM qui m'a accueillie (Equipe DeSCID-Unité de recherche IAME UMR 1137), pour la confiance qu'ils m'ont accordée en me proposant de mener cette thèse avec eux.

Au Pr LUCET qui a accepté la direction scientifique de mes travaux. J'ai pu bénéficier de son expérience dans le domaine de la recherche et de son expertise sur la thématique de la lutte contre la résistance bactérienne. Il fut un directeur de thèse disponible malgré ses nombreuses charges. Soyez assuré de mon attachement et de ma profonde gratitude.

Au Pr YAZDANPANAHAH, qui m'a fait bénéficier tout au long de ce travail de ses connaissances, de sa clairvoyance et de son efficacité certaine !

J'ai énormément appris auprès de vous, votre passion pour la recherche et votre rigueur intellectuelle auront forgé le chercheur que j'aspire à être aujourd'hui. L'ensemble de vos valeurs m'accompagneront tout au long de ma carrière. Je n'oublierai pas non plus les qualités humaines dont vous avez su faire preuve durant ces années.

Au Professeur Xavier LESCURE, qui a partagé son expertise clinique et son expérience de référent. Pour toutes nos discussions qui ont fait grandement avancer ce travail et pour toute l'aide apportée. Merci de ton implication !

Au Docteur Sylvie DEUFFIC-BURBAN, pour m'avoir guidée dans toute la partie médico-économique, pour avoir eu la patience jusqu'à refaire certains calculs avec moi, pour la relecture de mes travaux. Et pour ton soutien psychologique et les bons moments passés au 4<sup>ème</sup>. C'est difficile de vous quitter.

Je remercie également sincèrement mes deux rapporteurs, les Professeurs Céline PULCINI et Jean-Jacques PARIENTI pour leur lecture attentive et leurs remarques pertinentes, qui auront permis d'améliorer la qualité de ce travail. Je remercie également mes examinateurs, les Professeurs Agnès LEFORT et Vincent LE MOING, ainsi que les Docteurs Catherine DUMARTIN et Benoît DERVAUX, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je remercie aussi toutes les personnes qui ont pris le temps de m'aider dans ce travail : les Docteurs Lidia KARDAS-SLOMA (merci Lidia pour tous les échanges très intéressants que nous avons eus et les moments partagés dans le bureau), Liem Binh LUONG NGUYEN (Liem, les mots me manquent), Anthony COUSIEN, Dieynaba N'DIAYE (merci à tous les deux), Marie VIGAN (SOS statistiques).

Je tiens également à remercier le Docteur Christelle ROUTELOUS, qui a supervisé toute la partie qualitative de ce travail. Sa disponibilité, son analyse et ses remarques toujours très constructives ont participé à la réussite de ce travail !

Une pensée à tous mes co-thésards avec qui j'ai traversé cette épreuve : merci pour ces années d'entraide, de rire, de moments partagés, de Saint-Malo et de séminaires dans des lieux improbables en France. Je cite, dans le désordre : les Docteurs Sarah JOLIVET, Claire DUPUIS, Wafa ESSAIED, Liem Binh LUONG NGUYEN (encore toi), Donia BOUZID, et Mathieu CASTRY (désolée Mathieu, on te laisse un peu seul). Last but not least : au Docteur Emmanuelle PAPOT, à qui je réserve une place particulière ici, pour la remercier de son amitié et de son soutien. A nos fous rires, nos soirées, nos virées. Hâte de te revoir à ta soutenance ! En attendant, God save the Queen !

A Alice TRUEL, pour son aide précieuse pour la mise en œuvre et la réalisation de l'enquête sur le terrain. Petit souvenir d'une soirée de Saint-Valentin passée en tête-à-tête à Vienne !

A Dara ALVAREZ, qui a transformé le quotidien au bureau (et pas que la décoration) ! Merci pour ta bonne humeur et ton humour, pour ton écoute et ton soutien moral.

A tous ceux qui sont passés dans les bureaux 439 et 440 (toujours dans le désordre) : au futur Professeur Arthur MAGEAU (j'aimerais pouvoir te soutenir durant ta thèse comme tu l'auras fait pour moi), au Docteur Rémi NGUYEN, à Lucas MAISONOBE, à Nadia HACHICHA. Aux plus anciens : Guillaume MABILEAU et Sabrina COSSAIS (dit la sale bête), pour leur accueil dans l'équipe et leur gentillesse. Je garde en tête nos pauses café et les tonnes de chocolat ingurgitées.

A toute « l'équipe 4 » et quelques-uns en particulier, les Docteurs Julie BERTRAND, Charles BURDET, Jimmy MULLAERT, Cédric LAOUENAN, mais aussi le Professeur France MENTRE, pour ses conseils et sa bienveillance. Je n'oublie pas les thésards (François, Jérémy, Antonio, Marc...), merci de m'avoir toujours proposé de vous retrouver à l'Escale sachant que je ne viendrais pas !

A mes collègues d'avant : les Docteurs Aziz DIOP et Myriam DELON, Mesdames Hélène CHARNET, Radia LADJAAL et Juliette TESSIER. J'ai passé des années fantastiques avec vous. Et nos retrouvailles, bien que trop rares, sont la preuve de cette amitié qui nous lie. Et des remerciements très spéciaux à celui sans qui cette thèse n'existerait sans doute pas : le Docteur Jean-Claude BUZZI (dit le chef). Je sais tout ce que je te dois. Merci des fabuleuses opportunités que tu m'as offertes, de ton soutien sans faille durant toutes ces années, bref, d'avoir cru en moi.

Et parce qu'il n'y a pas que la thèse dans la vie :

A mes parents bien sûr. Qui ont eu la patience de me laisser trouver ma voie puis de changer de parcours. Qui ont assisté à mes vingt années d'étude, tout en étant toujours d'un soutien indéfectible. Pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Cette thèse leur est dédiée.

A mon frère et Véréne, à mes nièces, Emma et Sofia : pour la soupape que cela représente de passer du temps avec vous, parce que vous me rappelez ce qui est important dans la vie. J'espère passer plus de temps avec vous maintenant que cette thèse est terminée. Et de plus nombreuses soirées avec ma plus-que-belle-sœur-surtout-mon-amie.

A Amandyne, qui m'accompagne dans toutes les étapes de ma vie, les grandes, comme les petites, les heureuses, comme les moins joyeuses, depuis près de 40 ans maintenant. Parce que tu comprends ce que cette thèse représente, parce que tu m'as écouté, soutenu, diverti, sermonné, et qu'au moment de la soutenance, c'est encore sur toi que je vais compter. Alors, parce que je ne te le dis pas souvent, merci d'être là.

Aux CDR : Pauline MAISONNEUVE, Aurélie MESSAGE, Tiphaine PINON et Amandine PAMBRUN. Avec une mention toute particulière aux « coupines » : Asmaa ACHBOUNI et Tatiana AKAKE BESHELEMU. Votre amitié – et nos soirées - m'auront permis de relativiser et donner le courage de continuer. Merci d'avoir toujours répondu présent dans les moments difficiles, de votre patience, et de votre soutien des dernières années.

A Olivier, pour notre conversation ininterrompue depuis 25 ans. Pour me remettre les pieds sur terre. Pour me rappeler que justement, il y a une vie en dehors de la thèse. Et parce que je t'ai promis que tu serais dans mes remerciements.

A mon amoureux, un nouveau chapitre s'ouvre, de nouvelles pages à écrire ... à tous nos possibles.

# Table des matières

I. <u>INTRODUCTION.....</u>	<b>13</b>
II. <u>LA RESISTANCE BACTERIENNE : MECANISMES ET ENJEUX.....</u>	<b>15</b>
2.1 POURQUOI LA RESISTANCE BACTERIENNE EST-ELLE DEVENUE UN ENJEU MAJEUR DE SANTE PUBLIQUE ?.....	<b>15</b>
2.2 LES MECANISMES DE RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES .....	<b>17</b>
2.3 LES FACTEURS D'AUGMENTATION DE LA RESISTANCE .....	<b>19</b>
2.3.1 L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES .....	<b>19</b>
2.3.2 DONNEES DE CONSOMMATION EN SANTE HUMAINE.....	<b>20</b>
A. DANS LE MONDE ET EN EUROPE .....	<b>20</b>
B. EN FRANCE.....	<b>21</b>
2.3.3 DONNEES DE CONSOMMATION EN SANTE ANIMALE .....	<b>22</b>
2.4 DISSEMINATION DES BACTERIES RESISTANTES .....	<b>22</b>
III. <u>SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE .....</u>	<b>25</b>
3.1 AU NIVEAU MONDIAL ET EUROPEEN .....	<b>25</b>
3.1.1 EN MILIEU HOSPITALIER.....	<b>26</b>
3.1.2 DANS LA COMMUNAUTE .....	<b>26</b>
3.2 EN FRANCE.....	<b>27</b>
IV. <u>LES CONSEQUENCES DE LA RESISTANCE BACTERIENNE .....</u>	<b>29</b>
4.1 LES CONSEQUENCES CLINIQUES.....	<b>29</b>
4.2 LES CONSEQUENCES FINANCIERES.....	<b>31</b>
V. <u>LES DIFFICULTES POUR ENRAYER LE DEVELOPPEMENT DE LA RESISTANCE .....</u>	<b>32</b>
5.1 DES LEGISLATIONS INSUFFISANTES ET VARIABLES .....	<b>33</b>
5.2 DIFFICULTES DE FAIRE EVOLUER LES COMPORTEMENTS.....	<b>33</b>
VI. <u>LES PROGRAMMES DE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES .....</u>	<b>34</b>
6.1 ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	<b>36</b>
6.2 LA STRUCTURATION DES PBUA.....	<b>38</b>
6.3 LES ACTEURS DU PBUA.....	<b>41</b>
6.4 LES STRATEGIES.....	<b>42</b>
A. LES MESURES « PERSUASIVES ».....	<b>44</b>
B. LES MESURES « RESTRICTIVES » .....	<b>44</b>
C. LES MESURES « STRUCTURELLES » .....	<b>44</b>
VII. <u>L'IMPLANTATION EFFECTIVE DES PBUA .....</u>	<b>45</b>

7.1	LE MANQUE DE MOYENS.....	46
7.1.1	MANQUE DE MOYENS HUMAINS .....	46
7.1.2	MANQUE DE MOYENS INFORMATIQUES.....	47
7.2	LA NECESSAIRE IMPLICATION DES PRESCRIPTEURS .....	48
7.2.1	APPORT DES SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES .....	48
7.2.2	LES PERSPECTIVES : PROMOUVOIR LE CHANGEMENT DES COMPORTEMENTS.....	50
VIII.	<u>L’EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE ET L’AIDE LA DECISION.....</u>	<u>52</u>
8.1	L’EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE : LES PRINCIPES.....	52
8.2	LES TYPES D’EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUES.....	53
8.3	L’AIDE A LA DECISION.....	54
8.4	LES PRINCIPES DE L’ETUDE COUT-EFFICACITE .....	55
8.5	LE MODELE.....	56
8.6	DEFINIR L’EFFICACITE DES PBUA.....	59
8.7	EVALUER LES COUTS .....	63
8.7.1	SYNTHESE DES TRAVAUX ACTUELS.....	63
8.7.2	LES DIFFICULTES DANS L’EVALUATION DES COUTS .....	65
8.8	<u>POURQUOI LA MODELISATION POUR EVALUER LES PBUA ? .....</u>	<u>66</u>
IX.	<u>OBJECTIFS DE LA THESE.....</u>	<u>67</u>
	<u>PREAMBULE.....</u>	<u>70</u>
	<u>PARTIE 1 : MISE EN ŒUVRE DES PROGRAMMES DE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES A L’HOPITAL : EXPERIENCES ET POINTS DE VUE DES EFFECTEURS.....</u>	<u>73</u>
1.	RESUME .....	73
2.	ARTICLE.....	76
	<u>PARTIE 2 : LES PROGRAMMES DE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES : POINTS DE VUE ET ATTENTES DES PRESCRIPTEURS.....</u>	<u>83</u>
1.	RESUME .....	83
2.	ARTICLE.....	86
	<u>PARTIE 3 : EFFICACITE ET COUT-EFFICACITE DES PROGRAMMES HOSPITALIERS DE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES.....</u>	<u>93</u>
1.	RESUME .....	93
2.	ARTICLE.....	96
	<u>DISCUSSION .....</u>	<u>115</u>
X.	<u>ETAT DES LIEUX DES PBUA EN FRANCE ET POINTS DE VUE CROISES EFFECTEURS-PRESCRIPTEURS</u>	<u>115</u>

10.1	DES PROGRAMMES DE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES BIEN IMPLANTES A L'HOPITAL, MAIS PARTIELS.....	115
10.2	UNE APPROCHE SPECIFIQUE DES PBUA .....	117
10.3	LES LIMITES ET LES BARRIERES A L'IMPLANTATION DES PBUA .....	118
10.4	APPORT DE CE TRAVAIL.....	119
<b>XI.</b>	<b><u>EFFICACITE ET COUT-EFFICACITE DES PBUA .....</u></b>	<b>120</b>
11.1	DES STRATEGIES COUT-EFFICACES .....	120
11.2	LIMITES DE L'ANALYSE .....	122
11.2.1	LES STRATEGIES TESTEES.....	122
11.2.2	SOUS-ESTIMATION DE L'IMPACT.....	123
11.3	APPORT DE CE TRAVAIL.....	124
	<b><u>BIBLIOGRAPHIE .....</u></b>	<b>127</b>
	<b><u>ANNEXE 1.....</u></b>	<b>142</b>
	<b><u>ANNEXE 2.....</u></b>	<b>144</b>
	<b><u>ANNEXE 3.....</u></b>	<b>159</b>
	<b><u>ANNEXE 4.....</u></b>	<b>166</b>
	<b><u>ANNEXE 5.....</u></b>	<b>169</b>

## Liste des abréviations

PBUA : Programme de bon usage des antibiotiques

BUA : Bon usage des antibiotiques

BMR : Bactéries multi-résistantes

OMS : Organisation mondiale de la santé

EBLSE : Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu

EPC : Entérobactéries productrices de carbapénémases

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méricilline

BHRe : Bactéries hautement résistantes

C3G : Céphalosporine de 3e génération

DDJ : Dose définie journalière

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ECDC : European centre for disease prevention and control

IDSA : Infectious diseases society of America

ASP: Antimicrobial stewardship programme

CAI: Commission des anti-infectieux

HAS: Haute autorité de santé

ICATB: Indice composite de bon usage des antibiotiques

DGS: Direction générale de la santé

ARS : Agence régionale de santé

CPIAS : Centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

TATFAR : Transatlantic taskforce on antimicrobial resistance

NICE : National institute for health and care excellence

SPILF: Société de pathologie infectieuse de langue française

MCO : Médecine-Chirurgie-Obstétrique

ETP : Equivalent temps plein

ICER: Incremental cost-effectiveness ratio

QALY : Quality-adjusted life year

PIB : Produit intérieur brut

MALDI-TOF: Matrix-assisted laser desorption/ionization

CDI: *Clostridium difficile* infection

SAE: Statistique annuelle des établissements de santé

CHU: Centre hospitalier universitaire

BLSE: Bêtalactamases à spectre élargi

## Liste des publications en rapport avec la thèse

A. Perozziello, F.X. Lescure, A. Truel, C. Routelous, L. Vaillant, Y. Yazdanpanah, J.C. Lucet; The CEFECA study group : Prescribers' experience and opinions on antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a French nationwide survey. *J Antimicrob Chemother.* 05/2019.

A. Perozziello, C. Routelous, E. Charani, A. Truel, G. Birgand, Y. Yazdanpanah, F.X. Lescure, J.C. Lucet: *The experiences and perspectives of implementing antimicrobial stewardship in five French hospitals: a qualitative study.* *International Journal of Antimicrobial Agents* 01/2018.

## Introduction

---

### I. Introduction

Le développement de la résistance bactérienne aux antibiotiques constitue l'un des problèmes majeurs de santé publique du 21<sup>ème</sup> siècle, en France et dans le monde. Il existe une véritable menace concernant la perte d'efficacité des antibiotiques actuels et le manque de nouvelles molécules actives pour traiter et prévenir les infections.

Les taux de résistance bactérienne varient selon les pays, avec des niveaux alarmants pour certains, notamment parmi les pays à revenus faibles et moyens ("AMR Review Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations\_1.pdf"). La menace y est encore plus importante dans ces pays car la résistance concerne le traitement d'autres maladies, comme la tuberculose, le paludisme, et le VIH. Cependant, même dans les pays à hauts revenus, où le système de santé est bien doté et où l'accès aux traitements antibiotiques de seconde ou troisième lignes n'est pas un problème, l'impact de la résistance bactérienne reste élevé, avec des taux de mortalité plus élevés pour les patients avec une infection causée par un microorganisme résistant, et des coûts de prise en charge augmentés. Il n'est malheureusement plus rare de nos jours de voir des patients en impasse thérapeutique, sans traitement efficace disponible.

Le facteur principal contribuant au développement de la résistance est l'utilisation des antibiotiques ; leur mésusage ou leur usage excessif contribue à aggraver le phénomène, que ce soit en santé humaine ou animale. La dissémination des résistances à travers le monde est quant à elle liée au volume et à l'augmentation des voyages intercontinentaux. Aucun pays ne peut donc s'atteler seul à la tâche de lutter contre le développement des résistances bactériennes. La prise de conscience s'est faite au niveau mondial. L'OMS a adopté en 2015, un Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens dont les objectifs sont multiples : sensibiliser davantage au problème de la résistance bactérienne, augmenter les connaissances par la recherche, développer la surveillance des résistances à travers le monde, garantir des investissements durables et aussi, optimiser l'usage des agents antimicrobiens ("OMS 2015 Plan d'action mondial pour combattre la résistance").

Pour répondre à ce dernier objectif, de très nombreux pays ont à l'heure actuelle développé une politique nationale de maîtrise des consommations d'antibiotiques. En France, plusieurs plans antibiotiques se sont succédés depuis une vingtaine d'années, et la majorité des établissements hospitaliers ont mis en place un programme de bon usage des antibiotiques (PBUA). Cependant, ces programmes recouvrent des formes très diverses d'organisation et d'interventions, en l'absence de directives réglementaires sur leur structuration et de moyens humains et matériels à y consacrer. Si plusieurs méta-analyses récentes ont démontré un certain succès des interventions pour un usage raisonné des antibiotiques, la variété des interventions évaluées et l'hétérogénéité des résultats ne permettent pas de savoir quelles sont les pratiques et les stratégies à prioriser (Davey et al., 2017; Schuts et al., 2016; Wagner et al., 2014). De plus, en l'absence de consensus et de méthodes homogènes pour l'évaluation, il est difficile de comparer les résultats de différents types d'intervention. Enfin, le succès de ces programmes repose sur de nombreux facteurs : les moyens appropriés, un système suffisamment structuré et doté pour permettre de supporter le dispositif (capacités des laboratoires, système d'information et de surveillance, etc.) ; il est également nécessaire de saisir le contexte social et culturel afin de s'assurer de l'adoption des bonnes pratiques par le public visé.

Ce travail combine les méthodes épidémiologiques classiques à des outils d'aide à la décision, d'évaluation économique, et des techniques des sciences sociales afin d'évaluer les PBUA selon une approche globale. Dans un premier temps, nous avons conduit une enquête de terrain, qui avait plusieurs objectifs : 1) déterminer la structuration des programmes dans les établissements français, car nous n'en avons qu'une vision partielle à l'heure actuelle. 2) d'appréhender les représentations des effecteurs des PBUA sur leur rôle, missions, et priorités, à travers une approche qualitative. Cette approche nous aura permis également de saisir les éléments favorisant, ainsi que les freins potentiels à l'implantation des PBUA dans les établissements hospitaliers. 3) de connaître l'expérience et opinions des prescripteurs sur les PBUA, au travers une enquête par questionnaire. Cette enquête nous a également permis d'évaluer l'acceptabilité par les prescripteurs des différentes interventions pour promouvoir le bon usage des antibiotiques (BUA). Les recherches dans le domaine de l'optimisation de l'usage des antibiotiques insistent sur le fait que les recommandations ne sont pas suffisantes pour atteindre les objectifs fixés et que les PBUA doivent viser un changement des pratiques de prescription. Les informations produites grâce à cette première phase doivent être

considérées comme à forte valeur ajoutée, dans la mesure où elles orienteront vers des stratégies "acceptables" par les référents et par les cliniciens qui prescrivent les antibiotiques à l'hôpital (Charani et al., 2010).

Dans un second temps, nous avons mené une évaluation de l'efficacité et du coût-efficacité des stratégies observées, afin de repérer les plus efficaces. La modélisation va nous permettre, sur la base de critères de jugements uniformes (nombre de journées d'hospitalisation évitées, nombre de décès, d'acquisition de résistance, et de réhospitalisations), d'évaluer les différentes stratégies d'intervention, seules ou combinées, et d'évaluer l'effet des stratégies à long-terme, absent des études épidémiologiques. Nous serons en mesure de tirer des conclusions sur l'efficacité d'une stratégie par rapport à une autre, et d'optimiser l'efficacité dans l'utilisation des ressources, en fonction de l'impact des interventions. Nous nous intéresserons ensuite aux coûts des interventions et leur coût-efficacité. L'évaluation économique des interventions mises en œuvre, bien que souhaitable, n'a que très peu été appliquée aux PBUA.

## II. La résistance bactérienne : mécanismes et enjeux

### 2.1 Pourquoi la résistance bactérienne est-elle devenue un enjeu majeur de santé publique ?

La résistance bactérienne aujourd'hui est une préoccupation majeure, d'une part du fait de son accroissement rapide et continu, d'autre part car elle concerne plusieurs secteurs, la santé humaine, les milieux vétérinaires, l'agriculture et l'environnement, quatre secteurs étroitement liés (figure 1). En effet, les antibiotiques utilisés pour traiter les infections des animaux sont similaires à ceux utilisés pour l'humain et les bactéries résistantes issues des animaux domestiques ou d'élevage peuvent se transmettre à l'homme directement ou via la chaîne alimentaire (Holmes et al., 2016). L'environnement est également impacté : les déjections des hommes et animaux contiennent une partie des antibiotiques absorbés, et peuvent contaminer les eaux usées, voire les nappes phréatiques, et se propager dans les milieux agricoles, la faune et la flore (Wellington et al., 2013).

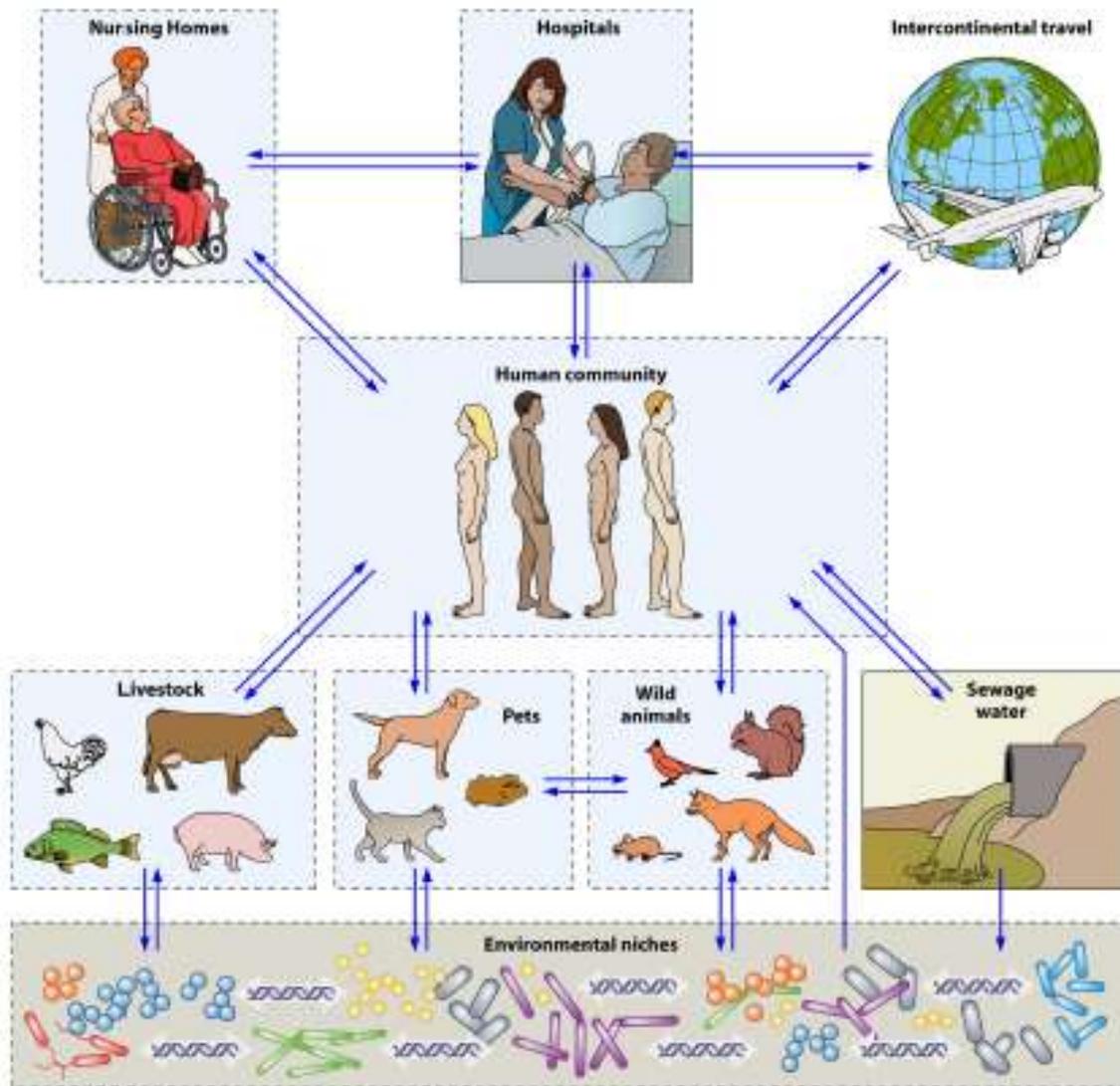


Figure 1 : La transmission des bactéries résistantes ; source : Woerther 2013 Clinical Microbiology Reviews (P.-L. Woerther et al., 2013)

Le risque majeur de la résistance bactérienne est d'aboutir à un monde où les antibiotiques ne seraient plus efficaces. Le traitement des infections à bactéries résistantes à l'heure actuelle s'inscrit dans un cercle vicieux : l'utilisation d'antibiotiques de dernier recours pour soigner ces infections tend à développer de nouvelles résistances. Par exemple, l'augmentation des infections à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) explique que les antibiotiques de dernière ligne, dits « de réserve » comme les carbapénèmes, sont de plus en plus fréquemment utilisés pour une antibiothérapie probabiliste (les antibiotiques prescrits avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des microorganismes responsables de l'infection) ou documentée (les antibiotiques prescrits après avoir identifié la bactérie pathogène et ses résistances, à l'aide

d'un antibiogramme) à l'hôpital mais aussi à terme en ville (van Duin and Paterson, 2016). Cette augmentation conduit à l'évolution ultime de la résistance vers des entérobactéries hautement résistantes et notamment les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). La dissémination des EPC, conduit à des antibiothérapies curatives utilisant la dernière molécule possible, la colimycine, et récemment les nouvelles associations de bêtalactamines et inhibiteurs de bêta-lactamases. Malheureusement, les données de Grèce et d'Italie indiquent qu'au moins un tiers des souches de *K. pneumoniae* productrices de carbapénémases sont maintenant résistantes à cette molécule, conduisant à une impasse thérapeutique (Monaco et al., 2014).

Les solutions pour enrayer cette recrudescence reposent sur : 1) la réduction des consommations d'antibiotiques, dans tous les secteurs dont vétérinaire ; 2) la promotion des politiques et PBUA; 3) l'éducation et sensibilisation du grand public, les professionnels de santé et les agriculteurs ; 4) un engagement politique et financier pour engager des actions de lutte contre la résistance.

## 2.2 Les mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques

La découverte des antibiotiques au siècle dernier a été une avancée scientifique, médicale et sociétale majeure. Cependant, la résistance aux antibiotiques compromet la capacité à soigner efficacement les patients. Le mécanisme de résistance est un phénomène naturel qui se produit lorsque le micro-organisme est exposé aux antibiotiques.

Schématiquement, il existe deux types de résistances :

- La résistance naturelle, certaines bactéries étant naturellement résistantes à certains antibiotiques (par exemple, la résistance naturelle des entérocoques aux céphalosporines ou la résistance naturelle des bacilles à Gram négatif aux glycopeptides)
- La résistance acquise concerne l'apparition d'une résistance à un ou plusieurs antibiotiques chez une bactérie auparavant sensible. Les bactéries sont des organismes vivants qui ont la capacité de changer leurs gènes. Ainsi l'acquisition d'une résistance peut résulter d'une mutation génétique (a) ou de l'acquisition d'un gène de résistance, les bactéries ayant la capacité de s'échanger des gènes (b).

La résistance acquise résultant d'une mutation du patrimoine génétique de la bactérie (a) est un phénomène survenant dans une population bactérienne sensible, qui exposée à un

antibiotique, ne laissera place qu'aux bactéries mutantes résistantes, dont la population va se multiplier, en détruisant les bactéries sensibles à l'action de l'antibiotique ; ce mécanisme est appelé pression de sélection et est décrit dans la figure 2 ci-dessous. Sans exposition aux antibiotiques, une bactérie mutée retourne généralement à l'état de sensibilité antérieur. Cette résistance ne concerne généralement qu'une seule famille d'antibiotiques à la fois.

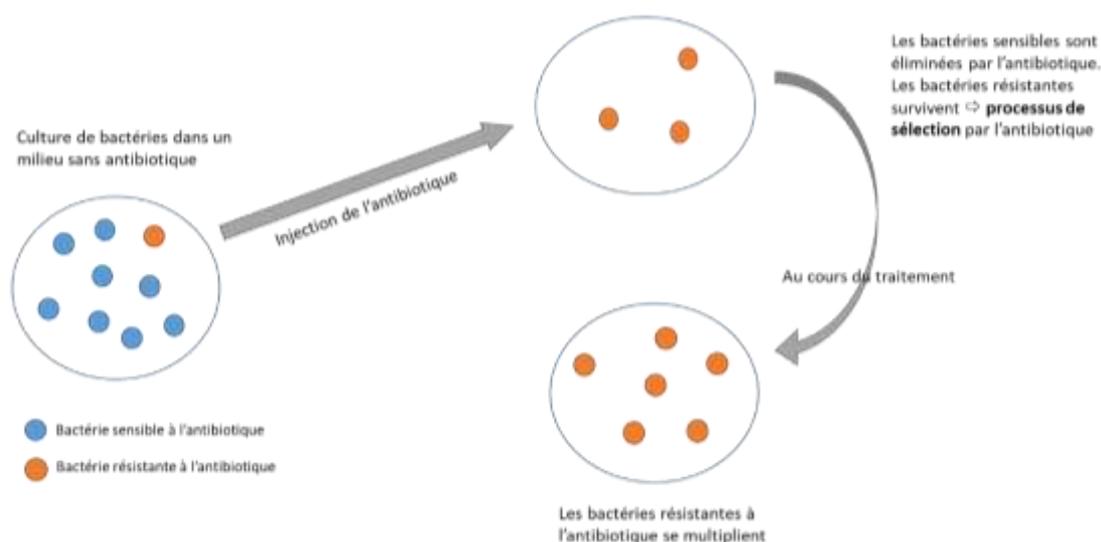


Figure 2 : Le mécanisme de sélection de la résistance par l'antibiotique

La résistance acquise peut également émaner de l'acquisition par la bactérie de matériel génétique codant la résistance aux antibiotiques (b), soit dans le chromosome avec support, soit dans les plasmides (résistance extra-chromosomique). Dans le deuxième cas, l'échange est facilité entre bactéries d'une même espèce, mais aussi entre bactéries d'espèces différentes. Il existe alors souvent une résistance à plusieurs antibiotiques avec présence de plusieurs gènes de résistance sur un même plasmide.

Lorsque les bactéries sont résistantes à plusieurs antibiotiques, on parle alors de bactéries multirésistantes (BMR). Parmi elles, les plus fréquentes sont les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) et les EBLSE, inactivant l'ensemble des bêta-lactamines, sauf l'imipénème. Une résistance à d'autres antibiotiques (fluoroquinolones, aminosides, etc.) par d'autres mécanismes y est souvent associée. On assiste également à l'émergence de bactéries hautement résistantes dites émergentes (BHRé) dont les EPC.

Un autre concept important lorsqu'on aborde la résistance bactérienne est celui de la colonisation, qui représente un simple portage d'un micro-organisme chez un hôte (au niveau

nasal, cutané, ou digestif), sans conséquence pathologique. Les antibiotiques, particulièrement ceux à large spectre, jouent également un rôle dans l'amplification de la colonisation digestive des bactéries résistantes ; ainsi, les antibiotiques vont perturber la flore commensale qui protège le patient contre la colonisation par des bactéries résistantes et augmenter le risque qu'il devienne colonisé. Chez un patient déjà colonisé, la prise d'antibiotiques va éradiquer les organismes sensibles de la flore commensale et permettre le développement des organismes résistants, augmentant le risque de transmission à des patients non colonisés (Pamer, 2016).

La colonisation représente un enjeu important car elle peut constituer une étape préalable à la survenue d'infections chez des patients immunodéprimés ou bénéficiant de procédures invasives par exemple. Dans le cas des EBLSE ou des EPC, une première étape d'acquisition et de colonisation, communautaire ou liée aux soins, précède toujours l'infection. Mais surtout, la colonisation participe à la transmission des BMR, par des mécanismes qui seront abordés plus loin dans ce travail.

## 2.3 Les facteurs d'augmentation de la résistance

L'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne aux antibiotiques est due principalement à deux facteurs : la surconsommation des antibiotiques, en santé humaine et dans le domaine animal ; et à la dissémination des bactéries.

### 2.3.1 L'utilisation des antibiotiques

L'utilisation excessive ou le mésusage des antibiotiques joue un rôle prédominant dans le développement de la résistance bactérienne. De nombreux exemples font un lien entre l'augmentation de l'utilisation des antibiotiques et l'augmentation de la résistance, notamment un lien entre des résistances particulières et l'utilisation des molécules induisant cette résistance, par exemple les fluoroquinolones et SARM ou les céphalosporines de troisième génération (C3G) et EBLSE, ou encore les pénicillines et pneumocoque (Bell et al., 2014; Tacconelli et al., 2019). Il est plus difficile de montrer l'impact de la réduction des antibiotiques sur la réduction des résistances bactériennes, mais quelques études démontrent l'importance des politiques vertueuses de l'antibiothérapie, qu'il s'agisse d'infections hospitalières ou en ville (Cheng et al., 2012; Feazel et al., 2014; Karanika et al., 2016b; Schuts et al., 2016). L'impact est variable en fonction des molécules administrées, plus important pour les antibiotiques à large spectre (Barbier et al., 2016; Tacconelli et al., 2009).

### 2.3.2 Données de consommation en santé humaine

#### a. Dans le monde et en Europe

Entre 2000 et 2015, la consommation des antibiotiques dans le monde, en dose définie journalière (DDJ), a augmenté de 65% (de 21,1 à 34,8 milliards DDJ), et les consommations rapportées pour 1000 habitants/jour de 39% (de 11,3 à 15,7 DDJ)(Klein et al., 2018). Cette augmentation est largement due aux pays à bas et moyens revenus ; l'augmentation est également corrélée avec l'augmentation du produit intérieur brut par habitant. Dans les pays à hauts revenus, le taux en DDJ/1000 habitants a diminué de 4% sur la période. En 2015, parmi les pays à hauts revenus, la France, l'Italie et les Etats-Unis étaient parmi les plus consommateurs, tandis que l'Inde et le Pakistan étaient en tête des pays à bas revenus les plus consommateurs (figure 3).

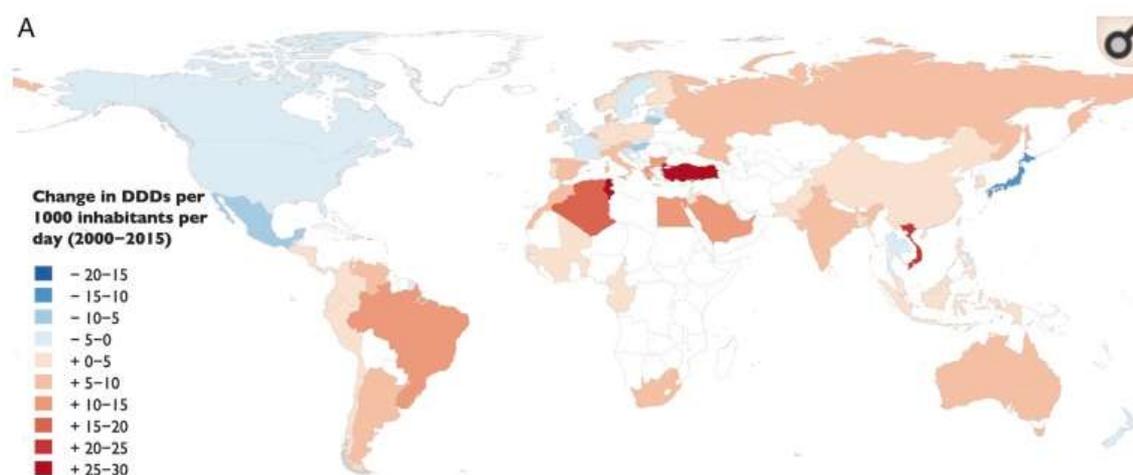


Figure 3: Les consommations antibiotiques par pays, 2000 à 2015, en dose définie journalière pour 1 000 habitants/jour ; source: Klein 2018 (Klein et al., 2018)

En Europe, la consommation moyenne d'antibactériens a diminué de 22,4 DDJ/1000 habitants/jour en 2015 à 21,9 en 2016, sans que cette diminution soit statistiquement significative :

- Les consommations dans la communauté sont stables, avec des variations selon les pays : augmentation en Grèce et en Espagne, diminution en Finlande, Norvège et Suède, entre autres. (“European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. 2016”).
- En secteur hospitalier, la tendance est également stable entre 2012 et 2016, avec des variations entre les pays : à la hausse en Grèce, à Malte et en Slovénie, et à la baisse

en Estonie, Finlande et au Luxembourg. L'utilisation des carbapénèmes, prototype de l'antibiotique à large spectre, était en moyenne à 0,05 DDJ/1000 habitants/jour mais plusieurs pays ont vu leurs consommations de carbapénèmes augmenter de façon significative, dont la Grèce et Malte.

Il existe donc de grandes variations dans l'utilisation des antibiotiques entre les pays, et au sein de l'Europe où les consommations sont très supérieures dans les pays d'Europe du Sud comparés à la Scandinavie et les Pays-Bas.

#### b. En France

En France, 90% de la consommation humaine d'antibiotiques se fait en ville et 10% dans les établissements de soins. La France était le 3<sup>ème</sup> pays d'Europe le plus consommateur en ville en 2016.

- En ville : les consommations sont à nouveau en augmentation depuis 2010, après une période de réduction au début des années 2000, puis de relative stabilité entre 2005 et 2010 ("La consommation d'antibiotiques en France en 2016"). Ainsi, la consommation d'antibiotiques en ville a augmenté de 5,6 % entre 2011 et 2016, et de 1,3 % entre 2015 et 2016. Cependant, la consommation des antibiotiques dits « critiques », dont la prescription en première intention doit être évitée, est en baisse. Cette catégorie d'antibiotiques, notamment amoxicilline-acide clavulanique, représente 35% des antibiotiques consommés en 2016. En revanche, l'utilisation des C3G et des fluoroquinolones a diminué, expliquant le recul constaté sur les antibiotiques critiques.
- A l'hôpital : la consommation globale a diminué depuis les années 2000 et affiche une grande stabilité depuis 2005 ("La consommation d'antibiotiques en France en 2016"). Cependant, la diminution ne concerne pas toutes les classes d'antibiotiques. L'utilisation des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et de 4<sup>ème</sup> génération a progressé mais tend à se stabiliser depuis près de 10 ans. L'utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique est toujours plus importante que celle de l'amoxicilline seule. Enfin, l'utilisation des carbapénèmes a beaucoup progressé depuis les années 2000, mais tend également à se stabiliser ces dernières années.

De plus, La prévalence des patients traités par antibiotiques à l'hôpital est passée de 17 à 15% entre 2012 et 2017 dans les enquêtes nationales de prévalence des infections nosocomiales

(“Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017”).

### 2.3.3 Données de consommation en santé animale

Les antibiotiques sont également utilisés massivement dans les fermes d'élevage, pour prévenir ou traiter les infections ou activer la croissance des animaux. A l'échelle mondiale, on estime leur utilisation à 63 151 tonnes en 2010, et la consommation devrait augmenter de 67% d'ici 2030, en raison de l'augmentation de la demande de viande animale pour la consommation humaine, notamment dans les pays à revenus moyens (Van Boeckel et al., 2014). Enfin, il existe peu de données fiables sur l'utilisation des antibiotiques à usage vétérinaire dans les pays à faibles revenus mais certaines études ont montré des taux élevés de résidus antibiotiques dans la viande, laissant suggérer que l'utilisation intensive des antibiotiques n'est pas une pratique rare, surtout dans les grandes exploitations (Okeke et al., 2005b).

En France, l'utilisation d'antibiotiques en santé animale a diminué de façon conséquente depuis 2011. Ainsi, selon un rapport de l'Agence nationale de sécurité de l'alimentation de l'environnement et du travail (ANSES) de 2017, une diminution de 45,2% a été observée sur les 6 années antérieures. Un autre élément favorable est la réduction de l'exposition des animaux aux antibiotiques, avec une diminution de 34,2% entre 1999 et 2017 ([“ANSES Suivi des ventes de médicaments vétérinaires en France 2017”](#)).

### 2.4 Dissémination des bactéries résistantes

Le second facteur participant à l'augmentation des bactéries résistantes est lié aux mécanismes de leur dissémination, essentiellement par contacts interhumains, par voie féco-orale ou manu-portage.

Dans les milieux de soins, l'utilisation intensive d'antibiotiques, la fréquence des contacts entre soignants et patients, les règles d'hygiène parfois non respectées, les gestes invasifs, associés au caractère fragile du patient vont favoriser le risque d'acquisition et de transmission de BMR voire de BHR. Les mécanismes de dissémination y sont connus (World Health Organization, 2009) : la transmission se fait essentiellement de façon « indirecte » entre les patients, via les soignants comme vecteurs, qui se contaminent soit par des patients colonisés ou en touchant des surfaces contaminées. De fait, la prévalence élevée de patients colonisés à BMR dans une unité de soins (pression de colonisation) va augmenter le risque de

dissémination de ces bactéries. Cependant, les règles d'hygiène et de prévention ont limité de façon efficace la dissémination dans les établissements de soins. Des travaux récents montrent que lorsque les mesures d'hygiène standards sont en place, la transmission est faible, même dans les services à haute densité de soins que sont les réanimations (Gurieva et al., 2018; Price et al., 2017). L'hygiène des mains est la mesure la plus significative pour limiter la dissémination des BMR et BHR (De Angelis et al., 2014; Derde et al., 2014; Kardaś-Słoma et al., 2017; Pelat et al., 2016). De plus, la dissémination des bactéries résistantes est accélérée par la densité d'utilisation des antibiotiques ; plusieurs travaux de modélisation ont décrit cette dynamique (D'Agata et al., 2007; Kardas-Sloma et al., 2011).

La transmission peut également se faire directement entre les patients, par l'intermédiaire de l'environnement contaminé (Mitchell et al., 2015) ; certains micro-organismes survivent longtemps dans l'environnement, comme *S. aureus* (dont le SARM) ou *Acinetobacter baumannii* (Kramer et al., 2006).

Si dans les milieux de soins, les mesures d'hygiène et de prévention ont parfois permis de limiter la dissémination, l'augmentation des BMR dans la communauté est devenue une problématique majeure (Paul-Louis Woerther et al., 2013). Les routes de transmission sont encore plus nombreuses, toutes ne sont pas connues. On peut néanmoins citer, comme facteurs de risque de d'acquisition d'EBLSE :

- Les voyages internationaux, notamment à destination des pays à forte prévalence tels l'Asie du Sud-Est et le sous-continent indien (Armand-Lefèvre et al., 2018; Kuenzli et al., 2014; Paltansing et al., 2013; Ruppé et al., 2015). De plus, les personnes qui ont été hospitalisés dans un pays endémique constituent un risque de dissémination dans les services où ils sont admis (Birgand et al., 2015; Epelboin et al., 2015).
- Avoir au sein du foyer une personne ayant des contacts avec les milieux de soins ou un enfant en bas âge (Chatterjee et al., 2018; Paul-Louis Woerther et al., 2013) ; ce risque étant accru si les enfants sont gardés en collectivités (Liakopoulos et al., 2018; van den Bunt et al., 2017). Le fait de partager le foyer ou d'être proche d'un patient infecté ou porteur d'EBLSE est un facteur de risque de se coloniser (Rodríguez-Baño et al., 2008; Valverde et al., 2008).
- La proximité d'animaux de compagnie ou d'élevage, notamment le fait de travailler avec ou de vivre à proximité de fermes d'élevage (van Cleef et al., 2015; Vandendriessche et al., 2013; Vieira et al., 2011). Ou le fait de consommer de la viande

contenant des résidus d'antibiotiques ou contaminée par des bactéries résistantes (Kluytmans et al., 2013). Cependant, le fait que les animaux d'élevage soient un réservoir majeur des souches résistantes pour l'homme doit encore être investigué, certaines études n'ayant pas montré de lien (Ewers et al., 2012; Wielders et al., 2017).

- L'environnement, car il existe un risque de contamination par l'alimentation et l'eau, que ce soit vers l'homme ou l'animal (Holmes et al., 2016; Wellington et al., 2013).

Dans la communauté également, la prise d'antibiotiques accentue encore le risque d'acquisition d'une BMR (Karanika et al., 2016a; Luvsansharav et al., 2012; Reuland et al., 2016). L'axe majeur pour prévenir et contenir le développement de la résistance dans la communauté reste la maîtrise des consommations des antibiotiques, à la fois en santé humaine qu'à usage vétérinaire (Holmes et al., 2016).

Les deux milieux que sont la communauté et le milieu de soins sont interconnectés et les disséminations se font entre ces secteurs. D'une part les résistances acquises en milieu hospitalier peuvent disséminer dans la communauté : après retour des patients colonisés au foyer, les taux de transmission étaient respectivement de 23% et 25% pour *E. coli* BLSE ou *K. pneumoniae* BLSE (Hilty et al., 2012), plus élevés qu'à l'hôpital. Des travaux de modélisation ont estimé à 16% de nouvelles acquisitions d'une EBLSE parmi les membres du foyer en lien avec le patient index (Haverkate et al., 2017). La persistance de la colonisation chez un porteur est également un des facteurs du risque de transmission : plusieurs études ont montré une persistance médiane de portage d'EBLSE de l'ordre de 6 mois (Zahar et al., 2010) (Birgand et al., 2013)

Le développement de la résistance d'origine communautaire va également impacter l'épidémiologie hospitalière et modifier les prises en charge. En effet, les taux de colonisation à EBSLE à l'admission à l'hôpital ont augmenté au cours du temps (Han et al., 2013). L'un des enjeux est donc la détection rapide d'une colonisation à l'admission afin de limiter la transmission entre patients hospitalisés à partir des cas importés. La problématique de dissémination n'est plus forcément nosocomiale, et l'émergence rapide d'EBLSE dans la communauté nécessite d'autres actions (Han et al., 2013; Jolivet et al., 2018; Tacconelli et al., 2014; Tschudin-Sutter et al., 2012) Ainsi, la propagation de BMR dans la communauté doit être considérée comme un enjeu majeur car plus difficile à maîtriser par rapport aux milieux de soins. L'augmentation de la consommation des antibiotiques en ville, le vieillissement de

la population et la part de personnes institutionnalisées vont probablement augmenter la part de patients colonisés à BMR qui seront admis à l'hôpital.

### III. Situation épidémiologique de la résistance bactérienne

Il est encore difficile de quantifier la résistance bactérienne à l'échelle mondiale en raison du manque de dispositifs de surveillance globale (Dar et al., 2016) ; de plus les données sont collectées de façon hétérogène (Tacconelli et al., 2018). Pour pallier à ce problème, l'OMS a lancé en 2015 l'initiative Global AMR Surveillance System (GLASS), fondée sur une approche standardisée de recueil, analyse et partage des données des pays participants.

#### 3.1 Au niveau mondial et européen

La situation de la résistance bactérienne est contrastée, selon les bactéries, les situations communautaires ou nosocomiales et selon les pays. Cependant, ce phénomène atteint des niveaux préoccupants en Asie du Sud-Est et dans le sous-continent indien et progresse rapidement dans les pays d'Europe du Sud, ou encore en Afrique du Nord.

Le réseau de surveillance européen sur la résistance aux antimicrobiens - European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-net) – fournit les taux de résistance des bactéries surveillées responsables d'infections invasives diagnostiquées à l'hôpital, mais dont l'origine peut être communautaire (European Centre for Disease Prevention and Control, 2017). La résistance combinée d'*E. coli* aux C3G, aux fluoroquinolones, et aux aminoglycosides a augmenté depuis 2013, pour atteindre 4,8% des souches testées en 2016, avec des taux inférieurs à 2% en Europe du Nord et les plus élevés en Europe du sud et du Sud-Est (figure 4). Concernant le SARM, si une amélioration a été constatée en milieux de soins, une augmentation a été observée en communauté, avec de grandes variations entre les pays européens.

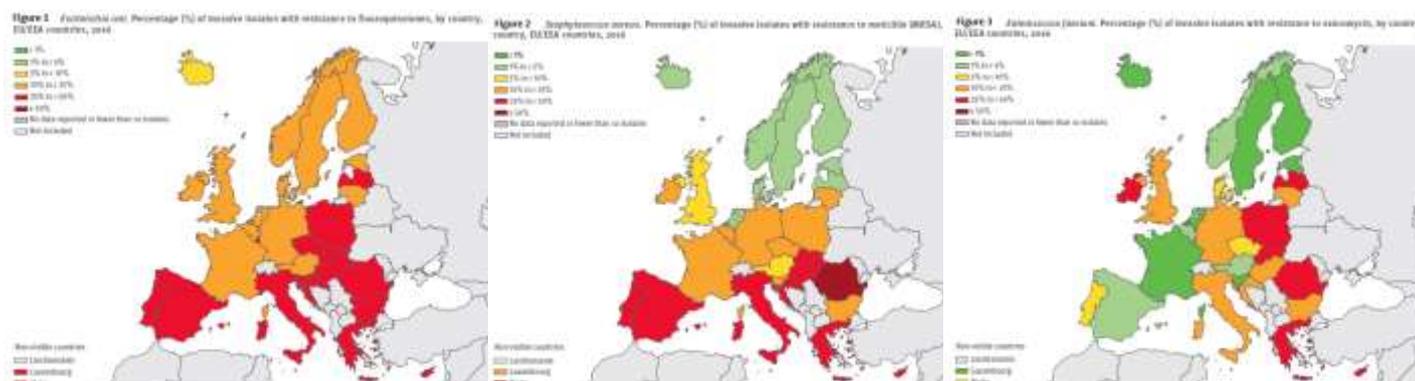


Figure 4 : Taux de résistance aux bactéries surveillées dans le cadre du réseau EARS-net en 2016 ; Source: EARS-Net surveillance data \_ November 2017

### 3.1.1 En milieu hospitalier

L'incidence de SARM a diminué en Europe, aux Etats-Unis et au Canada depuis une dizaine d'années ; en revanche la situation est différente dans les pays du sud, où leur occurrence augmente, avec un pic à 47% en Inde en 2014 ("The state of the world's antibiotics 2015\_CDDEP").

Concernant les EBLSE, notamment *E. coli*, la situation est particulièrement préoccupante en Asie du Sud-Est ; les résistances de *K. pneumoniae* ont également beaucoup progressé (Leopold et al., 2014). Les taux d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (EPC) sont bas en Europe, mais des taux de résistance supérieurs à 10 % chez *K. pneumoniae* sont reportés dans plusieurs pays (Italie, Grèce et récemment Portugal). Aux Etats-Unis, 11% de *K. pneumoniae* et 2% d'*E. coli* étaient résistants aux carbapénèmes en 2012. En Amérique Latine, des taux plus élevés ont été reportés. En Inde, 13% d'*E. coli* et 57% des *K. pneumoniae* étaient résistants en 2014. Les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) restent des bactéries du milieu hospitalier ; en 2016, des taux élevés d'*E. faecium* résistant à la vancomycine ont été reportés dans des pays d'Europe de l'est et du sud-est.

### 3.1.2 Dans la communauté

Les taux de colonisation fécale d'EBLSE parmi des individus sains sont aux alentours de 14% dans la population mondiale (Karanika et al., 2016a). Ce taux est variable selon les zones géographiques : la région Ouest-Pacifique et l'Asie du Sud-Est ayant les taux les plus élevés (46% et 22%), l'Europe et les Amériques des taux les plus bas (4% et 2%). Les taux de colonisation fécale à EBLSE étaient inférieurs à 10% en Europe, de grands variations, jusqu'à 63,3% en Egypte ou 69,3% en Thaïlande en 2010 (Paul-Louis Woerther et al., 2013).

Les inquiétudes résident dans la progression des bactéries résistantes dans le temps. Si les taux de portage d'EBLSE dans la communauté étaient inférieurs à 10% dans toutes les régions du monde avant 2003, ils ont explosé à partir de 2008. Une étude en communauté en Allemagne, conduite entre 2009 et 2012, avait retrouvé un taux de colonisation à entérobactéries productrices de BLSE à 6,3% (Valenza et al., 2014). Plus tard, une étude hollandaise a estimé le taux de portage en communauté à 8,6% (dont 91% étaient *E. coli*) chez des individus sains (Reuland et al., 2016). *E. coli* étant la cause la plus fréquente des bactériémies et des infections urinaires communautaires et compte tenu de la résistance élevée et en augmentation, une attention toute particulière doit être apportée à la surveillance du taux de résistance de ce micro-organisme.

### 3.2 En France

En 2016 en France, 28,9 % des souches de *K. pneumoniae* et 11,2 % des souches d'*E. coli* étaient résistantes aux C3G, situant le pays respectivement au 15<sup>ème</sup> et 11<sup>ème</sup> rang des pays européens participants ("Synthese\_EARS\_Net\_France\_2002-2016-1.pdf"). Les taux de résistance aux carbapénèmes sont encore faibles : <0,1 % pour *E. coli* et 0,4 % pour *K. pneumoniae*, mais le nombre d'épisodes à EPC (un ou plusieurs cas infectés ou colonisés par une EPC) connaît une nette augmentation depuis 2009 selon les données de Santé Publique France ; ainsi le nombre d'épisodes d'EPC augmente de plus de 130 % chaque année. En revanche, la résistance à la méticilline chez *S. aureus* continue à diminuer, passant de 33 % en 2002 à 14 % en 2016.

Dans la communauté, le taux de portage d'*E. coli* BLSE dans la population avait été multiplié par 10 en 5 ans, en passant de 0,6% en 2006 à 6% en 2011 (Nicolas-Chanoine et al., 2012). Cette augmentation dans la communauté se répercute à l'hôpital, comme le montre la figure 5. Les bactériémies à EBLSE d'origine communautaire augmentent au fil du temps, contrairement aux bactériémies nosocomiales.

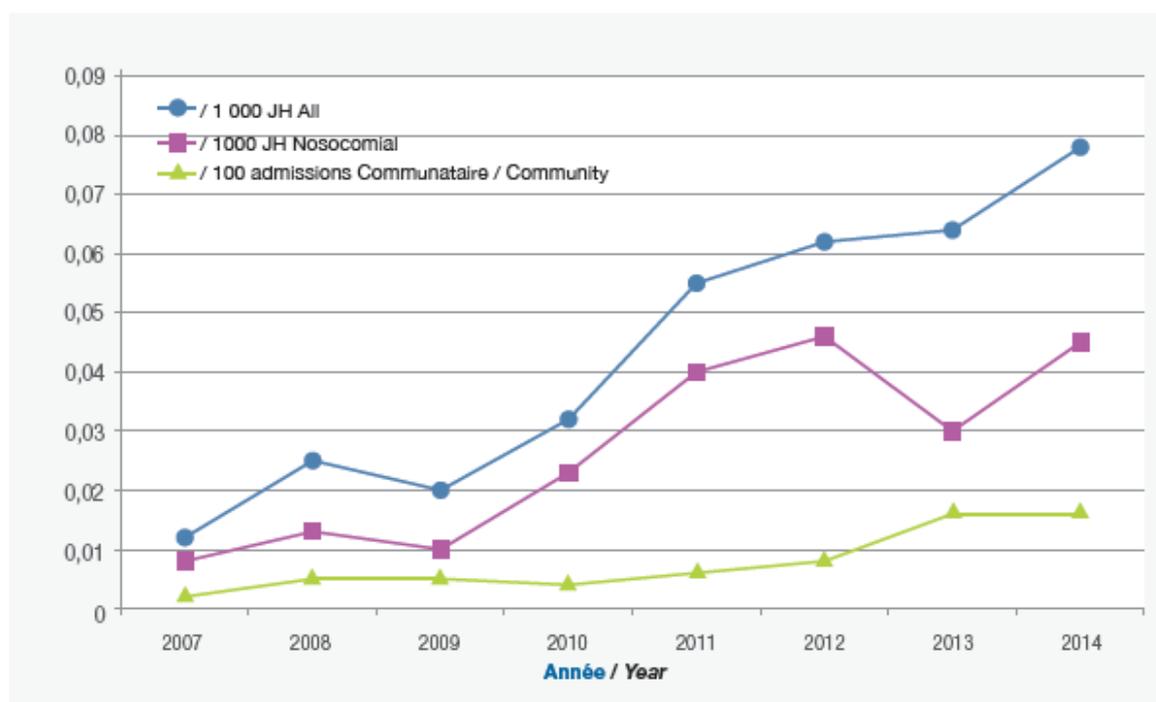


Figure 5 : Entérobactéries productrices de BLSE : incidence des bactériémies diagnostiquées à l'hôpital par lieu d'acquisition ; source : ONERBA, Rapport annuel 2015

A l'hôpital : la résistance continue d'évoluer rapidement avec la dissémination des bacilles à gram négatif multi-résistants (Lucet and Birgand, 2011), en particulier les EBLSE, comme le montre la figure 6. Depuis 2002, la densité d'incidence des EBLSE a été multipliée par 5,4, alors que celle des SARM a diminué de 62 % et de 70 % en réanimation ([Réseau BMR-Raisin "Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Résultats 2016"](#)). Par ailleurs, les données de surveillance ONERBA ont montré que les souches d'EBLSE restent globalement résistantes à tous les antibiotiques à l'exception des carbapénèmes.

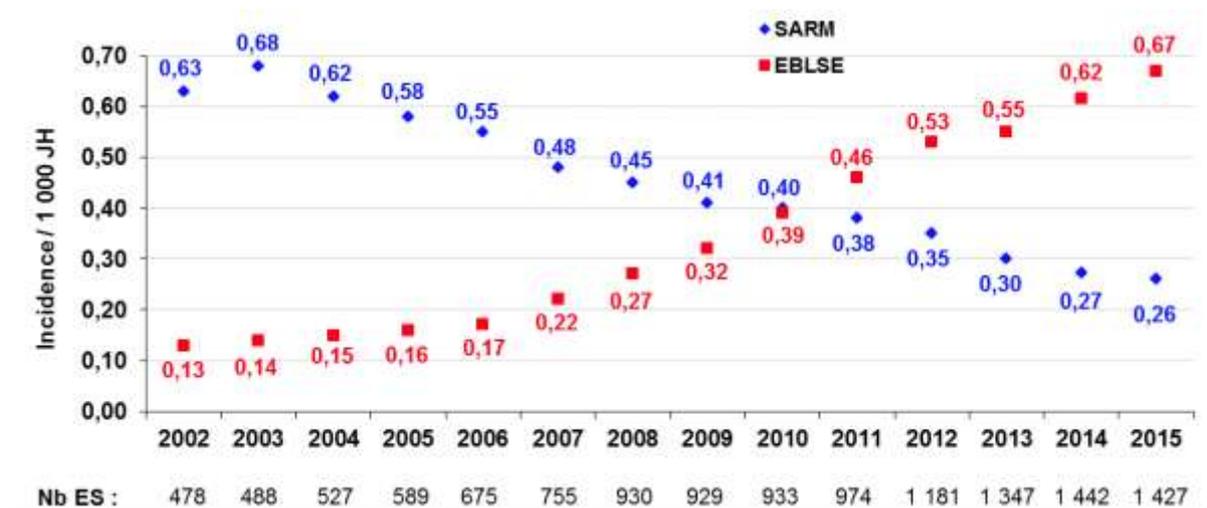


Figure 6 : Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (densité d'incidence globale par année) entre 2002 et 2015 ; source : Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé. Réseau BMR-Raisin, France. Résultats 2015. Santé publique France, 2017.

Dans une étude transversale menée en 2016, S. Jolivet a estimé la prévalence de portage d'EBLSE à 17% dans un centre universitaire parisien (Jolivet et al., 2018). En réanimation, le taux de portage d'EBLSE à l'admission se situe aux alentours de 13% à 14% (Grohs et al., 2014; Repessé et al., 2017) et aux alentours de 9,7% à l'admission à l'hôpital en dehors des services de réanimation, selon une étude européenne (Maechler ECCMID 2018). Concernant le taux d'acquisition d'EBLSE durant le passage en réanimation, il se situe entre 4% et 6,5% selon les études (Alves et al., 2016; Razazi et al., 2017). Un taux d'acquisition similaire était également reporté par ailleurs et correspond aux données dans les réanimations européennes (Detsis et al., 2017; Repessé et al., 2017).

Les EBLSE sont devenues courantes à l'hôpital mais constituent toujours un risque important compte tenu de leur fréquence, des infections nosocomiales qu'elles engendrent, et de leur capacité à se transmettre par simple contact.

## IV. Les conséquences de la résistance bactérienne

### 4.1 Les conséquences cliniques

Compte tenu de la résistance aux antibiotiques courants, les infections à BMR s'avèrent plus difficiles à traiter, ou peuvent entraîner des retards à l'initiation d'un traitement efficace. Cela peut conduire à l'échec thérapeutique, à une potentielle ré-hospitalisation du patient, à des complications infectieuses, voire au décès du patient.

Une revue de la littérature et une méta-analyse ont été réalisées sous l'égide de l'OMS, pour évaluer l'impact des principales bactéries résistantes ("WHO | Antimicrobial resistance"). Les principales conclusions sont une mortalité attribuable à la résistance et une mortalité à 30 jours doublée pour les infections à *E. coli* résistant aux C3G et aux fluoroquinolones, une augmentation significative de la mortalité pour les infections à *K. pneumoniae* résistant aux C3G et aux carbapénèmes et enfin un risque de mortalité attribuable au germe résistant et toute cause plus élevée pour les patients avec une infection à SARM. Il y a également plus d'admission en réanimation chez les patients infectés à *E. coli* résistants aux fluoroquinolones et *K. pneumoniae* résistants aux C3G.

Ces résultats sont confirmés par des études évaluant le sur-risque de mortalité liée aux infections à BMR au niveau individuel. Globalement les résultats montrent que le risque de décès à 30 jours est doublé chez les patients avec un prélèvement profond ou une hémoculture positive à BMR (Barbier et al., 2016; Nelson et al., 2017; Stewardson et al., 2013). Les résultats sur la mortalité à 30 jours étaient légèrement plus élevés pour les bactériémies ou les infections liées aux soins positives à SARM (Stewardson et al., 2013). Dans cette étude, la simple colonisation à SARM était associée à un risque plus élevé de décès (RR : 1,32; 95% IC : 1,22–1,50). Plusieurs travaux ont montré un risque augmenté de décès chez les patients colonisés à EBLSE comparés à des patients non colonisés, mais dans que différences ne soient statistiquement significatives ou persistent après ajustement sur les caractéristiques des patients ; seul le fait d’avoir une infection à EBLSE augmentait le risque de décès (Barbier et al., 2016; Razazi et al., 2012). Enfin, le risque de décès serait deux fois supérieur chez les patients atteints d’une infection à EPC comparés à des patients infectés par des souches sensibles aux carbapénèmes (Falagas et al., 2014; Falcone et al., 2016; Tumbarello et al., 2012). Il est cependant important de souligner la difficulté de déterminer la mortalité directement attribuable à une infection à bactérie résistante, car le décès dépend d’autres facteurs tels le patient, le pathogène, ou le traitement dispensé.

En Europe, l’ECDC évaluait à 386 000 le nombre annuel d’infections à BMR et à 25 000 le nombre de décès (European Centre for Disease Prevention and Control, 2009). Une surmortalité équivalente est observée aux Etats Unis, le CDC évaluait que chaque année, environ 2 millions de personnes étaient atteints d’une infection à BMR, qui entraîneraient au moins 23 000 décès (“ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013”). En France, l’impact de la multi-résistante bactérienne a été estimé à environ 158 000 infections pour l’année 2012 et à 12 000 décès directement attribuables (Colomb-Cotinat et al., 2016). Un travail récent de modélisation a évalué la mortalité attribuable aux infections à bactéries résistantes dans la zone Européenne élargie pour l’année 2015, à 671 000 le nombre d’infections et à 33 110 le nombre de décès attribuables (Cassini et al., 2018).

Le rapport de Lord J. O’Neil paru en 2014 évoque 10 millions de décès annuels à attendre, et 300 millions de personnes qui décéderont de façon prématurée sur les 35 prochaines années si le développement de la résistance se poursuit (“AMR Review Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations\_1.pdf”). Cependant, ces projections restent discutées ; certains experts ont souligné l’incertitude autour des paramètres utilisés (incidence des infections,

prévalence de la résistance) et de la difficile définition de mortalité attribuable (Kraker et al., 2016).

#### 4.2 Les conséquences financières

Les conséquences financières de la résistance bactérienne sont complexes à estimer car elles nécessitent d'établir en premier lieu les conséquences cliniques directement attribuables à la résistance (Gandra et al., 2014). De plus, l'estimation des surcoûts liés aux infections à BMR varie beaucoup selon le groupe de comparaison considéré (patients avec infection à souche résistante versus souche sensible, ou patients infectés versus patients non infectés, etc.). Ces estimations vont également varier en fonction de la perspective dans laquelle se situe l'analyse (sociétale, hospitalière) et les coûts pris en compte. La plupart des évaluations économiques de la résistance bactérienne se situent à l'échelle de la structure de soins.

Si l'on se place dans une perspective hospitalière, les conséquences sont multiples. Outre des soins complexifiés, la prise en charge des patients infectés et colonisés est modifiée (mesures de précaution, durées d'hospitalisation prolongées, etc.). Les études reportent un surcoût pouvant aller jusqu'à 29 000\$ USD lorsque l'on compare des patients atteints d'une infection à SARM versus des patients atteints d'une infection à souche sensible (Gandra et al., 2014; Naylor et al., 2018) et un surcoût de 38 121\$ USD pour les patients infectés à une BMR (incluant les entérobactéries, les klebsielles et les *Pseudomonas*) comparés à des patients infectés à une bactérie non résistante. La durée d'hospitalisation est augmentée pour les patients infectés à BMR, mais également lorsqu'ils sont simplement colonisés. Une revue de la littérature présente une durée prolongée allant de 11,4 à 12,8 jours pour les bactériémies à SARM (Naylor et al., 2018). Chez les patients de réanimation colonisés ou infectés à EBLSE, la durée de séjour des patients colonisés est quasi doublée, 16,5 vs 32 jours, par rapport aux patients non colonisés (Barbier et al., 2016). Dans une étude cas témoins incluant des patients ayant acquis une BHRé, la prolongation de la durée de séjour était de 23,7 jours (Birgand et al., 2014). Ce prolongement des durées d'hospitalisation des patients colonisés se surajoute à l'impact financier des infections à BMR.

Au-delà du système de soins, les conséquences financières de la résistance bactérienne aux antibiotiques à l'échelle sociétale sont également très importantes ; par exemple, avec la perte de productivité des personnes infectées mais également de leurs aidants (Naylor et al., 2018; Richard Smith and Coast, 2013). Les surcoûts à l'échelle des Etats-Unis ont été estimés

jusqu'à 7 milliards par an pour les infections communautaires à SARM (Naylor et al., 2018), dans une perspective sociétale.

Dans un monde sans antibiotiques efficaces, les conséquences dépassent largement la prise en charge des infections : en l'absence de traitements prophylactiques, le risque d'infection post-chirurgical va augmenter. Cela peut entraîner une augmentation des décès mais aussi vraisemblablement une diminution de certaines interventions, qui seront considérées trop à risque. Les conséquences en termes de santé individuelle seront énormes, mais elles impacteront aussi la société plus globalement avec une augmentation des coûts pour des pathologies qui ne seront plus traitées de façon optimale et une perte de productivité des personnes non soignées (Rd Smith and Coast, 2013).

Les travaux de modélisation ont estimé qu'à l'horizon 2050, la perte économique du PIB mondial due à la résistance bactérienne se situerait en moyenne entre 53 millions et 3 milliards USD / an ("Final report TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY"). Ce rapport indique que si la résistance continue d'augmenter d'ici 2050, cela conduirait à une réduction du PIB mondial de 2% à 3,5%. Un rapport mené par la World Bank aux Etats-Unis en 2017 confirme ces projections : sans le scénario optimiste, l'impact économique global serait d'une réduction de 1,1% du PIB mondial d'ici 2050 et de 3,2% de réduction dans le scénario pessimiste ("World Bank Group\_Drug resistant infections, a threat to our economic future.pdf"). L'impact financier impacterait de façon plus conséquente encore les pays à bas revenus.

## V. Les difficultés pour enrayer le développement de la résistance

Depuis les années 1990, les politiques de nombreux pays ont pris des mesures pour endiguer le développement de la résistance bactérienne en instaurant des programmes – incluant également le domaine vétérinaire – qui misent avant tout sur la limitation du mésusage des antibiotiques. Cependant, ils ne sont pas déployés de la même façon dans tous les pays, voire inexistant dans certains. L'autre difficulté majeure est de faire évoluer les comportements, à la fois du grand public mais également les professionnels de santé, à l'égard de l'utilisation des antibiotiques.

### 5.1 Des législations insuffisantes et variables

Dans le contexte de la globalisation du problème de la résistance, les actions à l'échelle d'un pays ne sont plus suffisantes. L'une des difficultés pour mener des actions conjointes et multinationales repose sur des contextes et législations variables entre les pays, qui peuvent entraver l'implantation effective de politiques et initiatives pour combattre la résistance (Charani et al., 2019; "WHO 2015 Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance"). Par exemple, dans de nombreux pays en dehors de l'Europe et de l'Amérique du Nord, les antibiotiques sont accessibles sans ordonnance (Okeke et al., 2005a). Dans certains pays, comme la Thaïlande ou la Chine, la rémunération des praticiens ou le budget des établissements sont basés, en tout ou pour partie, sur les ventes de médicaments (Dar et al., 2016; Xiao et al., 2013). Dans ces contextes, il est difficile de promouvoir un usage raisonné des antibiotiques sans une réflexion sur le système de soins dans son intégralité. La production et l'utilisation d'antibiotiques contrefaits sont également problématiques ; de nombreux pays ne disposent pas de moyens de régulation et contrôle suffisants ("WHO 2015 Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance"). Ces lacunes permettent la circulation de médicaments de plus faible qualité, pouvant augmenter la sélection de résistances et conduire à un échec thérapeutique pour le patient (Okeke et al., 2005a).

Dans le milieu vétérinaire également les réglementations sont très diverses, alors que ce secteur représente un enjeu majeur dans la lutte contre la résistance, compte tenu des volumes d'antibiotiques utilisés notamment pour les animaux d'élevage. De nombreux pays ont légiféré au niveau national pour réduire l'utilisation des antibiotiques – à usage préventif ou thérapeutique ; par exemple l'Europe a interdit l'utilisation d'antibiotiques pour favoriser la croissance dans les élevages en 2006, mais cette pratique est encore d'usage dans de nombreux pays, dont les Etats-Unis. Comme pour la santé humaine, certains pays, notamment à bas revenus, ont peu de limitations concernant l'usage vétérinaire des antibiotiques et autorisent l'accès direct aux antibiotiques.

### 5.2 Difficultés de faire évoluer les comportements

Il est nécessaire à l'heure actuelle d'augmenter la prise de conscience à la fois des personnels de santé mais aussi du grand public - tant les patients que les éleveurs et agriculteurs – sur la problématique de l'antibiorésistance, pour impacter sur la consommation d'antibiotiques.

De nombreux travaux ont montré que les médecins prescrivent encore inutilement des antibiotiques, (Akkerman et al., 2005; Etienne and Pulcini, 2015; Gulliford et al., 2014), souvent en raison de surestimation de symptômes ou de mauvais diagnostics, mais aussi car les médecins anticipent – et surévaluent - les attentes des patients à l’égard des antibiotiques (Akkerman et al., 2005; Mustafa et al., 2014). Plusieurs études se sont intéressées aux connaissances et aux perceptions des cliniciens concernant la résistance (McCullough et al., 2015). La grande majorité reconnaît que la résistance est un problème majeur à l’heure actuelle et qu’une utilisation excessive d’antibiotiques, notamment ceux à large spectre, participe au développement de la résistance. Cependant, ces études concluent souvent que les médecins considèrent qu’il s’agit d’un problème « théorique », à l’échelle nationale voire locale, mais qu’il ne concerne pas leur propre pratique. Les médecins minimisent leur implication dans la problématique des résistances, peu considèrent qu’eux-mêmes prescrivent trop (Abbo et al., 2011; Venugopalan et al., 2016) ; ce constat s’applique aussi bien aux médecins de ville qu’à l’hôpital (McCullough et al., 2015; Pulcini et al., 2010; Wood et al., 2013). D’autres facteurs déterminent également le fait qu’ils prescrivent des antibiotiques : les cliniciens considèrent le problème de la résistance aux antibiotiques comme une conséquence lointaine comparée au risque immédiat pour le patient de ne pas donner de traitement (Broom et al., 2014; Sutthiruk et al., 2017). Ainsi, le problème de la résistance ne semble avoir que peu d’impact sur la pratique quotidienne des médecins et leurs choix en matière de prescription.

Afin de répondre à cet enjeu majeur, les instances ont encouragé la mise en œuvre des programmes de bon usage des antibiotiques dans les hôpitaux.

## VI. Les programmes de bon usage des antibiotiques

Le terme anglais d’antimicrobial stewardship (ASP) est apparu pour la 1<sup>ère</sup> fois dans la littérature en 1996, pour souligner l’importance d’un usage raisonné des antibiotiques, qui doivent être considérés comme une ressource précieuse et limitée (Dyar et al., 2017a). Il fut rapidement réutilisé dans les recommandations parues en nombre dans la décennie et la suivante pour promouvoir la maîtrise de l’utilisation des antibiotiques à l’hôpital. Le concept est assez difficile à traduire, car le terme « stewardship » n’a pas d’équivalent évident dans plusieurs langues. En France, il est devenu les programmes de bon usage des antibiotiques (PBUA). L’autre difficulté pour présenter ces programmes est l’absence de définition unique.

Ils sont le plus souvent décrits par leurs objectifs – promouvoir le bon usage des antibiotiques - ou la série d'interventions coordonnées qui les composent. La définition la plus souvent rencontrée dans la littérature est celle donnée par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), actualisée en 2012 et qui pourrait se traduire de la sorte : « Des interventions coordonnées conçues pour améliorer et mesurer l'utilisation opportune des antimicrobiens, incluant le choix optimal de l'antibiotique, son dosage, sa durée et son mode d'administration ». Cette définition n'explique pas la notion d'utilisation « opportune » et renvoie à l'idée de l'optimisation des traitements à l'échelle individuelle, sans souligner la nécessité collective de maîtriser l'usage des antibiotiques. O. Dyar et ses collaborateurs ont récemment proposé une nouvelle définition : « un ensemble cohérent d'actions ayant pour objectif l'usage responsable des antimicrobiens ». Ces actions doivent tenir compte à la fois des besoins individuels des patients de bénéficier d'un traitement adapté et de la nécessité collective de préserver l'accès à des thérapies efficaces sur le long terme. En cela, la notion de « responsable » permet de dépasser le simple niveau individuel pour inclure la dimension collective. De plus, laissée relativement large, cette définition s'étend à la médecine de ville, et aux autres secteurs, le domaine vétérinaire et l'environnement.

La littérature sur les PBUA est en très forte augmentation depuis le début des années 2000 et atteint un nombre annuel de publications supérieur à 800 entrées dans PubMed depuis 2017 (figure 7), attestant de l'importance grandissante portée à ces programmes.

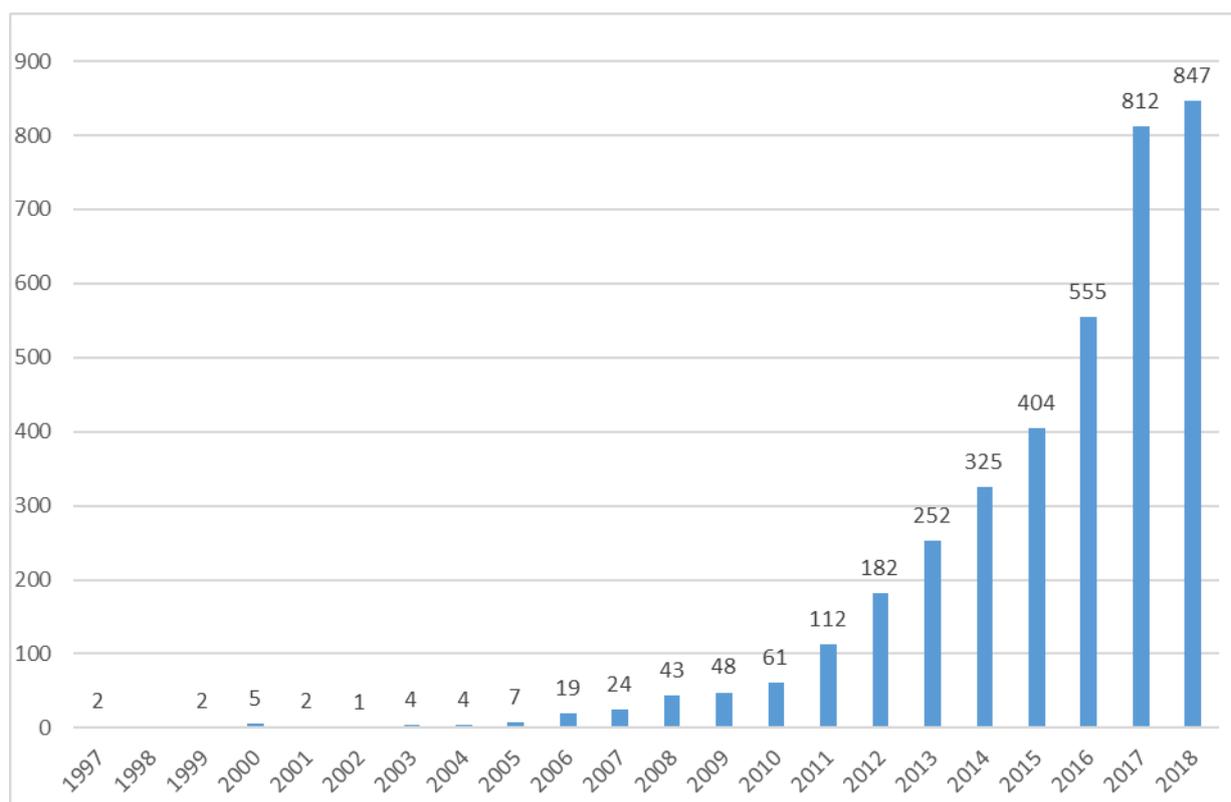


Figure 7 : Nombre de publications référencées portant sur les Programmes de bon usage des antibiotiques  
Source: PubMed – recherche sur les mots-clés « antimicrobial stewardship » or « antibiotic stewardship » - extrait le 31/10/2018

### 6.1 Aspects réglementaires

De nombreux pays européens ont légiféré concernant la mise en œuvre de structures pour promouvoir le bon usage des antibiotiques dans les hôpitaux ; dans d'autres pays, il s'agit de réglementation, portée par le ministère de la santé ou équivalent (Beović et al., 2018). Les Etats-Unis également ont des réglementations concernant les PBUA, mais elles ne sont pas uniformes sur l'ensemble du territoire. Enfin, certains pays ne disposent toujours pas à ce jour de structure réglementaire, notamment les pays à bas et moyens revenus.

La France aura été le premier pays à instaurer une stratégie nationale en 2001 et à promouvoir les PBUA dans les hôpitaux à partir de 2002 avec la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie et des commissions des antibiotiques dans les établissements de santé. Mais la légifération ministérielle sur les PBUA n'interviendra qu'en 2007.

Des avancées se sont mises en place au cours des différents plans antibiotiques qui se sont succédés en France :

- En 2008 : instauration d'une commission des anti-infectieux (CAI) et d'une équipe opérationnelle en infectiologie, sur la base des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) ("Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactérienne en établissement de santé").
- En 2012 : l'indicateur de bon usage des antibiotiques dans leur seconde version (ICATB2) a été revu ("Instruction DGOS 2012\_Bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales," n.d.) ; il reflète le niveau d'engagement de l'établissement de santé pour promouvoir le bon usage des antibiotiques basé sur des items portant sur la structuration du programme, les moyens mobilisés et les actions mises en œuvre. Les résultats de cet indicateur entrent en ligne de compte pour la certification des hôpitaux et en partie leur financement. Il est rendu public depuis 2014 et son recueil est obligatoire depuis 2018 ("Haute Autorité de Santé (HAS). Indicateur composite de bon usage des antibiotiques version 2 (ICATB2)).
- En 2013 : un décret précisait les actions de bon usage des antibiotiques dans les hôpitaux et préconisait la désignation, dans chaque établissement de soins, d'un référent en antibiothérapie (*Décret n° 2013-841 du 20 septembre 2013 modifiant les dispositions relatives à la commission médicale d'établissement et aux transformations des établissements publics de santé et à la politique du médicament dans les établissements de santé*, 2013). Ce référent a la charge de mettre en œuvre les actions de bon usage des antibiotiques, mais aussi les indicateurs de suivi de mise en œuvre de ces actions. Par ailleurs, il organise le conseil thérapeutique et diagnostique dans l'établissement.
- En 2015 : la Direction Générale de la Santé (DGS) confie aux Agences Régionales de la Santé (ARS) la responsabilité de superviser la mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance et d'identifier un chargé de mission ARS dédié à cette problématique. Cette évolution a abouti en 2017 à la création des Centres d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins (CPIAS) qui ont pour mission la surveillance, l'investigation et l'appui à la gestion de la réponse des infections associées aux soins. Ces entités doivent également participer à l'animation du réseau des référents en antibiothérapie et servir d'appui aux prescripteurs, en lien avec l'ARS.

## 6.2 La structuration des PBUA

Malgré ces textes réglementaires, il n’y a pas d’indication formelle sur la structuration des PBUA dans les hôpitaux. Ainsi, ces programmes existent sous de nombreuses formes, avec de grandes disparités entre les pays, mais également entre établissements au sein d’un même pays (Dyar et al., 2017b; Trivedi et al., 2014).

De nombreuses instances ont édicté des recommandations pour définir les contours des PBUA et faciliter leur implantation dans les hôpitaux. Aux Etats-Unis, le Centers for Disease (CDC) a émis de recommandations pour la création et la mise en œuvre des PBUA (“The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs,” n.d.). L’ECDC a également décrit les éléments centraux des PBUA en 2017 (“Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans,” n.d.). En 2015, une coopération entre les Etats-Unis et les pays européens, The Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance (TATFAR) a travaillé sur des recommandations pour promouvoir le BUA en santé humaine, et spécifiquement sur une structure commune pour les PBUA et des indicateurs opérationnels, permettant les comparaisons entre les deux systèmes de santé (Pollack et al., n.d.). En Angleterre, le ministère de la santé a promu en 2011 le programme « Start Smart - then Focus », actualisé en 2015, contient des recommandations et « une boîte à outil » pour organiser la promotion du BUA dans les établissements (“Start\_Smart\_Then\_Focus\_FINAL.pdf,” n.d.). La même année, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a édicté des recommandations sur la promotion du BUA dans les établissements de soins, qui s’appuie sur une équipe, un programme et des interventions (“NICE\_ASP systems and processes for effective antimicrobial use.pdf,” n.d.).

Les sociétés savantes ont également travaillé depuis longtemps à définir les éléments centraux des PBUA. Dès 2007, l’IDSA et la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) ont produit des recommandations pour la mise en place des programmes institutionnels pour promouvoir le BUA, ainsi que sur les interventions à déployer, basées sur le niveau d’évidence de leur efficacité (Dellit et al., 2007). En 2016, ces mêmes sociétés ont renouvelé l’exercice (Barlam et al., 2016). Très récemment, des experts internationaux ont établi, également par une approche par consensus, les éléments centraux des PBUA (Pulcini et al., 2018).

En France, au-delà des contours décrits dans les textes réglementaires et via l'indicateur ICATB2, la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) a également participé à structurer l'activité de promotion du BUA et à développer des outils et actions.

Schématiquement, les éléments centraux des PBUA sont représentés dans la figure 8 ci-dessous.

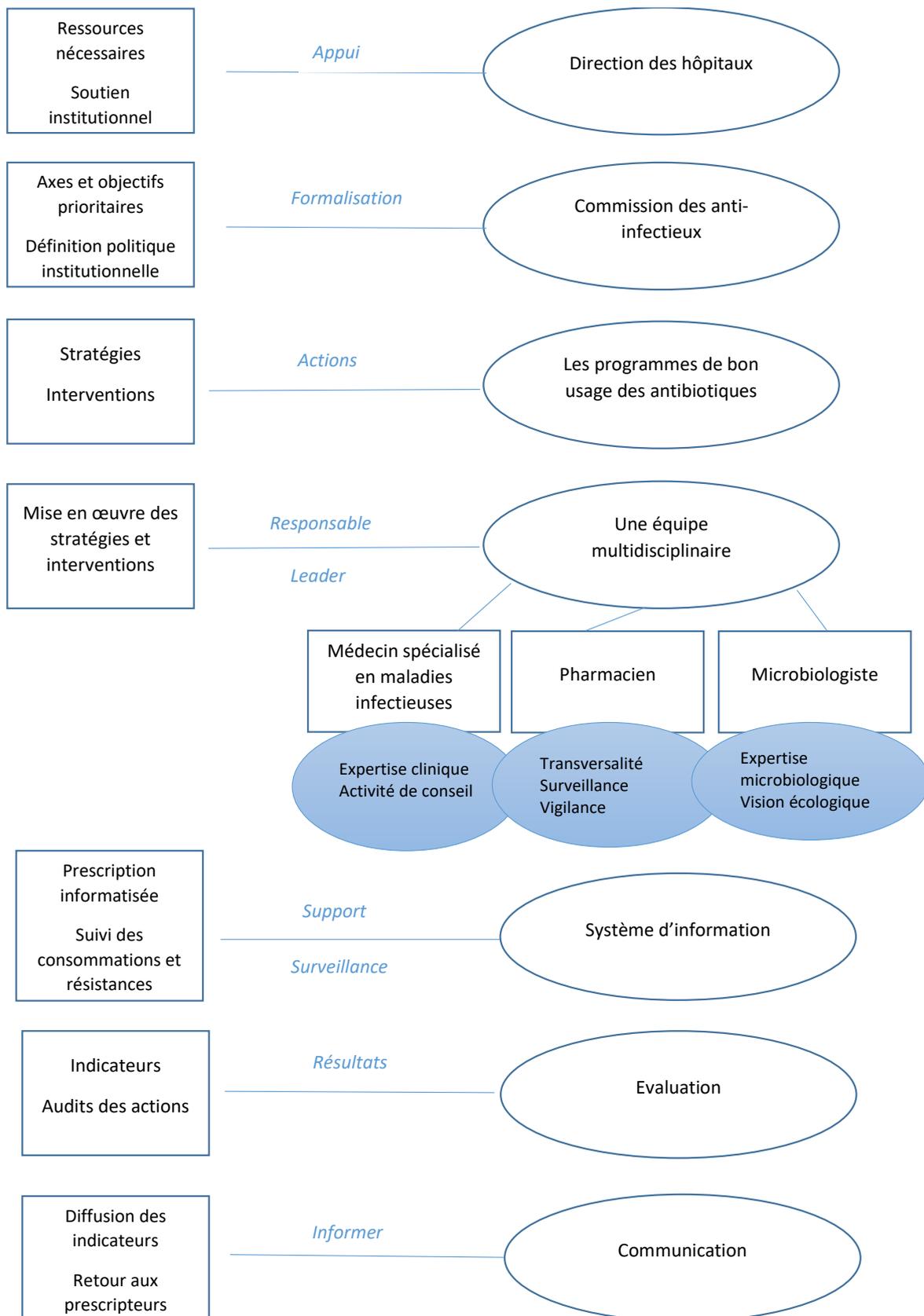


Figure 8 : Représentation schématique de la structuration des programmes de bon usage des antibiotiques dans les hôpitaux

### 6.3 Les acteurs du PBUA

Il existe plusieurs niveaux d'intervenants. La direction des hôpitaux doit soutenir la mise en place de ces programmes, en accordant les moyens nécessaires mais également en fournissant un appui intentionnel à l'équipe en charge de leur fonctionnement (Dyar et al., 2017b; Kallen et al., 2019).

Il est également préconisé que les établissements mettent en place une commission locale des anti-infectieux (CAI) qui est chargé d'impulser et de coordonner les actions en matière de bon usage des antibiotiques. Cette commission va par exemple définir les axes d'intervention prioritaires, établir la liste des antibiotiques à surveiller sur l'établissement, valider les recommandations ou les protocoles sur la gestion des antibiotiques, etc. Il est important que des cliniciens d'autres spécialités soient impliqués dans ce comité (réanimateurs, médecine, chirurgie).

La mise en œuvre effective des PBUA doit être assurée par une équipe multidisciplinaire. Majoritairement ces équipes sont composées d'un médecin spécialisé en maladies infectieuses, d'un pharmacien et d'un microbiologiste. Ces équipes associent parfois un spécialiste de l'hygiène hospitalière ou d'autres spécialités médicales.

Le responsable des PBUA varient en fonction des pays ; aux Etats-Unis et en Angleterre, ces programmes sont souvent dirigés par des pharmaciens, et par des spécialistes en maladies infectieuses ou des microbiologistes ailleurs en Europe (Howard et al., 2015). En France, les PBUA sont pilotés par un référent en antibiothérapie : il s'agit d'un praticien formé à l'antibiothérapie, idéalement spécialisé en maladies infectieuses. Il joue un rôle central : il est en charge du pilotage du programme sur son établissement et il assure l'activité de conseil. Il possède les connaissances nécessaires sur la gestion des antibiotiques et les compétences cliniques qui lui permettent de participer au processus diagnostic et à l'examen du patient infectieux. Il est également amené à organiser et à dispenser les activités de formation, en collaboration avec les autres spécialistes impliqués dans le PBUA.

Il est important que les PBUA repose sur une coopération interdisciplinaire, plus ou moins effective car les rôles et les missions de chacun des effecteurs peut différer et reposent majoritairement sur leur discipline. Les pharmaciens ont une vision globale sur les prescriptions qui sont faites dans un établissement, ils participent donc à la surveillance des consommations et au contrôle des prescriptions, notamment les antibiotiques ciblés (Dellit et

al., 2007; Dyar et al., 2017b; “Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans - EU-guidelines-prudent-use-antimicrobials.pdf,” n.d.; Weier et al., 2017). Le pharmacien a également les compétences pour optimiser le dosage des médicaments ou la voie d’administration. Les microbiologistes ont les connaissances et l’expertise nécessaire pour déterminer un traitement efficace pour le patient, en fonction des résultats bactériologiques. Par ailleurs, ils ont également cette vision globale des aspects écologiques, au niveau de l’établissement et au-delà. Le microbiologiste gère également la surveillance de la résistance bactérienne et produit les informations, voire génère les alertes, afin de les diffuser aux instances et aux prescripteurs.

Un certain nombre d’acteurs sont oubliés des PBUA, alors qu’ils pourraient contribuer à améliorer les pratiques des médecins. C’est le cas notamment des infirmières, qui supervisent les soins faits aux patients et qui peuvent jouer un rôle d’alerte, comme par exemple sur le changement du mode d’administration d’un antibiotique ou sur des durées prolongées d’antibiothérapie (Edwards et al., 2011; Ha et al., 2019; Manning and Giannuzzi, 2015).

Enfin, les prescripteurs doivent être considérés comme des acteurs des PBUA, et ils ont trop souvent un rôle passif. Le fait de les impliquer davantage permettrait d’augmenter leur adhésion aux recommandations de bon usage.

#### 6.4 Les stratégies

Globalement les PBUA reposent sur deux axes stratégiques : un **axe persuasif**, pour renforcer les connaissances des prescripteurs sur la prise en charge des infections, l’utilisation des antibiotiques, et leurs conséquences ; le second axe pourrait être considéré comme **restrictif** et englobe les mesures et outils qui encadrent la prescription des antibiotiques. Partant de cette dichotomie pour évaluer l’efficacité des interventions pour améliorer les prescriptions d’antibiotiques, P. Davey, dans ses travaux plus récents, a reclassifié les interventions sous deux autres concepts : « enablement » c’est-à-dire les interventions qui réduisent les barrières ou augmentent les capacités des cliniciens à optimiser leurs prescriptions et « restriction », c’est-à-dire celles qui réduisent les possibilités de choix inappropriés ou contraignent les cliniciens à faire des choix appropriés (Davey et al., 2017). Ces deux grands axes des PBUA ont donc une finalité toute différente. Et à cela s’ajoute un certain nombre d’interventions qui peuvent être considérées comme structurelles : la

prescription informatisée, les outils informatiques d'aide à la décision, les antibiogrammes sélectifs, etc.

Tableau 1: Principales interventions mises en œuvre dans le cadre des PBUA par type de stratégie

<b>Types de stratégie</b>	<b>Exemples d'intervention</b>
Educatif	Dispensation de conseils thérapeutiques et diagnostiques Guide sur la prise en charge des infections et l'antibiothérapie Participation aux réunions de services des spécialités médicales et chirurgicales pour discuter des cas infectieux Passages du référent dans les services pour dispenser des avis Audits sur les prescriptions avec retours aux prescripteurs Sessions de formation pour les médecins juniors Sessions d'information pour les médecins seniors
Restrictif	Validation préalable du référent pour la prescription de certaines molécules Réévaluation obligatoire des prescriptions à 48h-72h Formulaire de prescription avec champs obligatoires (indication, durée) Dispensation limitée à 3 jours pour certains antibiotiques Rendu sélectif d'antibiogrammes
Structurel	Prescription informatisée Algorithme d'aide à la décision ou protocole intégré au logiciel de prescription Test diagnostics rapides

#### a. Les mesures « persuasives »

Elles ont pour objectif une autonomisation du prescripteur en renforçant ses connaissances et ses capacités à faire des choix appropriés. Renforcer l'éducation et le niveau de connaissance des cliniciens va permettre d'influer sur les décisions des cliniciens ; un niveau de connaissances trop faible va altérer la qualité des prescriptions d'antibiotiques et générer des attitudes précautionneuses lorsque les cliniciens vont prescrire par sécurité des molécules à large spectre (Pulcini and Gyssens, 2013). Les mesures éducatives se basent également sur la prise de conscience des cliniciens de la problématique de la résistance et du mésusage des antibiotiques, à l'échelle de leurs pratiques. Parmi les stratégies éducatives, une distinction peut être faite entre des stratégies que l'on pourrait qualifier de « passives » : la réponse aux demandes d'avis des prescripteurs, les guides sur la prise en charge des infections et l'antibiothérapie, les sessions de formation ou conférences thématiques, etc. et d'autres peuvent être qualifiées d'« actives » ou « interventionnistes » : interventions systématiques du référent, sur la base de contrôles bactériologiques (par exemple, pour les hémocultures positives) ou pharmaceutiques (prescription d'antibiotiques contrôlés) ou encore le passage dans les services d'un référent antibiotiques pour discuter des cas cliniques, des audits avec un retour sur les pratiques, etc.

#### b. Les mesures « restrictives »

Elles ont pour objectif d'encadrer la prescription des antibiotiques ; elles reposent sur un contrôle des prescriptions ou sur une limitation d'emblée des prescripteurs : les formulaires obligatoires à remplir pour la prescription de certains antibiotiques, la validation nécessaire d'un référent ou d'un spécialiste pour prescrire certaines molécules, le retrait des stocks de certains antibiotiques, l'arrêt de dispensation d'une antibiothérapie probabiliste à 3 jours, etc.

#### c. Les mesures « structurelles »

Au-delà des outils informatiques supports d'interventions ou de surveillance, les tests diagnostics moléculaires, rapides ou délocalisés (réalisables hors laboratoire de microbiologie) peuvent également être considérés comme une stratégie de type structurel. Des études ont montré que ces tests pouvaient améliorer la prise en charge du patient, avec un diagnostic posé plus rapidement, et réduire le temps avant l'administration d'un traitement approprié (Banerjee et al., 2015; Jamal et al., 2014; Vincent et al., 2015). Cependant il est important que ces outils soient intégrés dans un PBUA et associés à d'autres interventions (Banerjee et al.,

2015). Par ailleurs, une revue récente de la littérature a souligné le niveau trop faible d'évidence des études incluses pour pouvoir conclure sur la pertinence de ces tests (Buehler et al., 2016). Parmi les autres mesures structurelles, on peut également citer les systèmes informatisés d'aide à la décision – sorte d'algorithme décisionnel pour la prise en charge des situations infectieuses – qui ont fait également la preuve de leur efficacité, mais peu développés encore (Arboe et al., 2014; Baysari et al., 2016; Mertz et al., 2015). Enfin, la prescription informatisée est un prérequis pour un certain nombre de mesures structurelles : alertes automatiques pour la réévaluation ou sur la durée, surveillance des prescription de molécules surveillées....

En pratique, les PBUA devrait reposer sur un ensemble d'interventions, qui combinent les mesures éducatives et restrictives, et s'appuient sur des outils structurels.

## VII. L'implantation effective des PBUA

Les PBUA sont développés en Europe et aux Etats-Unis, beaucoup moins dans les pays du sud (Howard et al., 2015; O'Leary et al., 2017) (Charani 2018 PlosOne). Et, lorsqu'ils existent, ces programmes sont loin de répondre aux standards préconisés. Selon une enquête menée aux Etats-Unis en 2015, 48% des établissements de soins aigus déclaraient un PBUA répondant aux 7 éléments centraux recommandés par le CDC (O'Leary et al., 2017). En Europe, 73% des établissements répondants déclaraient avoir une politique locale de gestion des antibiotiques et 66% avoir mis en place un PBUA (Howard et al., 2015). En France, il manque de travaux permettant d'avoir une vision globale, à l'échelle nationale, de ce qui est fait en matière de promotion du BUA dans les hôpitaux. Ce point sera en partie la justification de ce travail et sera développé dans la première partie de ce travail. Le rapport ICATB2 de 2018 stipule toutefois un vaste déploiement des PBUA, présents dans 97% des établissements de santé participants et un référent en antibiothérapie est présent, au sein de l'établissement ou partagé entre plusieurs établissements, dans 85% des établissements ("HAS Rapport 2018 Infections associées aux soins," n.d.). Une enquête européenne a montré que 84% des hôpitaux répondants disposaient d'un PBUA formalisé (Kallen et al., 2019). Ces chiffres renvoient cependant à une réalité plus variée, notamment en fonction du type d'établissements.

Plusieurs raisons pourraient expliquer un déploiement encore inégalitaire des PBUA entre les pays ou au sein d'un même pays : 1) des réglementations différentes ou l'absence de

réglementation ; 2) l'absence de structuration claire des PBUA peut également freiner leur déploiement ; et 3) le manque de moyens spécifiques alloués pour le fonctionnement des PBUA constitue une difficulté majeure, à la fois dans leur mise en œuvre mais également dans leur efficacité. Enfin, même dans les pays où les PBUA existent et sont requis réglementairement, un autre facteur majeur va déterminer la réussite de ces programmes : l'adhésion et l'implication des prescripteurs.

## 7.1 Le manque de moyens

La difficulté majeure reportée par les équipes en charge des PBUA est le manque de moyens, à la fois humains et informatiques (Doernberg et al., 2018; Dyar et al., 2017b; Howard et al., 2015; Weier et al., 2017). La situation est notamment plus difficile dans les petits établissements.

### 7.1.1 Manque de moyens humains

De façon paradoxale, les PBUA peuvent être obligatoires dans les établissements hospitaliers, mais sans que ne soit exigée la constitution d'une équipe dédiée ou ne soient alloués des moyens spécifiques; seule l'Angleterre assure le salaire d'un temps dédié pour la mise en œuvre de ces activités. La France n'a pas réglementé sur les effectifs requis et le financement des professionnels responsables des PBUA (Pulcini et al., 2017). Ce sont donc les établissements qui doivent assurer le financement de ces programmes, en particulier les postes dédiés aux responsables de leur organisation. Une enquête menée dans les établissements du Sud-Ouest de la France a montré que seuls 15% des établissements répondants finançaient du temps dédié pour la réalisation des activités dans le cadre du PBUA ("Antimicrobial stewardship programmes in hospitals: implementation of international structure and process indicators (TATFAR) in southwestern France, 2016," n.d.)

Récemment, un travail important a été fait pour mesurer les ressources humaines nécessaires pour réaliser les missions des PBUA. L'indicateur composite ICATB2 mentionnait un objectif cible en temps de travail dédié à l'activité du référent, à 0,3 ETP pour 400 lits de médecine-chirurgie-obstétrique (MCO) et 0,1 ETP pour 400 lits de SSR/SLD ou psychiatrie ("Instruction DGOS 2012\_Bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales," n.d.). Un rapport commandité par le ministère de la santé a établi des recommandations sur les ressources humaines requises, sur la base d'une étude conduite auprès d'experts (Le Coz et al., 2016) : au regard des activités déployées et préconisées, les besoins en ressources humaines auraient été évalués à 3,6 ETP pour 1000 lits de MCO pour le référent en antibiothérapie ou

l'infectiologie (souvent responsable du programme), à 2,5 ETP pour 1000 lits MCO pour le pharmacien et à 0,6 ETP/1000 lits MCO pour le microbiologiste. En 2016, l'ECDC a émis dans ses recommandations la nécessité d'un appui financier aux établissements pour l'instauration de temps dédiés à la mise en œuvre des activités du PBUA, à raison 0,5 à 1,5 ETP pour 250 lits de soins aigus, proches des propositions de plusieurs rapports, dont le rapport français ("Proposals for EU guidelines on the prudent use of .pdf," n.d.).

Malgré ces recommandations, les équipes sont souvent sous-dimensionnées. Le rapport 2016 de la HAS sur les indicateurs ICATB2 a montré que le nombre déclaré d'ETP spécifiquement dédiés à l'activité de référent antibiotique n'atteignait le seuil préconisé que dans 65% des établissements de santé participants ("Indicateurs de qualité et de sécurité des soins. Résultats nationaux de la campagne 2016 – Données 2015," n.d.). Une étude menée en France en 2013-2014 a révélé un temps médian dédié au médecin référent à 0,8 ETP, rapporté à une médiane de 677 lits de court-séjour ; seuls 25% des établissements avaient un temps plein, avec un financement spécifique dans seulement 38% des cas (Perut et al., 2017). Il reste à ce jour nécessaire de convaincre les décideurs de financer ces postes dans les établissements de santé, pour organiser les nombreuses activités décrites dans les PBUA.

### 7.1.2 Manque de moyens informatiques

Le manque de moyens informatiques constitue un frein majeur dans la mise en œuvre des PBUA. Malgré la généralisation de la prescription informatisée et des outils de surveillance et d'alerte au niveau des laboratoires de microbiologie, des ressources complémentaires permettraient de nombreuses avancées.

Tout d'abord pour les équipes en charge des PBUA : un système informatique regroupant toutes les informations (anamnestiques, cliniques, microbiologiques, et thérapeutiques) serait utile au contrôle des prescriptions et un système d'alerte permettrait d'identifier les situations où une intervention est requise de façon prioritaire (Bouchand et al., 2017; Pakyz et al., 2014). Un outil informatique de suivi de l'activité des équipes en charge des PBUA permettrait d'objectiver leur travail (par exemple, nombre de sollicitations de la part des prescripteurs) et quantifier le temps consacré aux activités. Cet outil de suivi faciliterait également la mesure des résultats des interventions conduites : nombre de recommandations des référents suivies par les prescripteurs, part d'antibiothérapie empirique réévaluée à 48h-72h, etc. Toutes ces informations sont nécessaires pour faire la preuve de l'utilité des

programmes et de ses intervenants et peuvent aider à convaincre les administrateurs de soutenir ces programmes (Johannsson et al., 2011; Pakyz et al., 2014).

Mais aussi pour les prescripteurs : un support d'aide à la décision (algorithme de décision informatique ou protocole pré-rempli selon l'indication) intégré directement dans le logiciel de prescription permettrait de guider les prescripteurs dès l'initiation d'un antibiotique (Baysari et al., 2016; Bond et al., 2017; Ghamrawi et al., 2017).

## 7.2 La nécessaire implication des prescripteurs

L'autre défi relatif au déploiement des PBUA est la réception des prescripteurs. L'approche repose trop souvent à l'heure actuelle sur la croyance que les prescripteurs vont adopter des comportements conformes aux bonnes pratiques ; or la diffusion de recommandations n'est pas suffisante pour faire évaluer les pratiques et atteindre les objectifs fixés par les PBUA (Barlow et al., 2008; Mol et al., 2004; Schouten et al., 2007). De nombreux travaux utilisant les méthodes des sciences sociales ont permis de mettre en avant la nécessité de prendre en compte les aspects comportementaux et normatifs dans le fait de prescrire des antibiotiques (Broom et al., 2016; Charani et al., 2011; Tonkin-Crine et al., 2015). En effet, ces aspects peuvent constituer des freins à l'implantation effective des PBUA ; au contraire, saisir les logiques qui sous-tendent les décisions de prescription et les perceptions des médecins peut constituer des leviers d'action pour faciliter l'implantation des mesures et faire évoluer les comportements.

### 7.2.1 Apport des sciences humaines et sociales

Basés sur le modèle d'Hofstede sur les dimensions culturelles, R. Deschepper a montré l'importance des aspects culturels pour expliquer les variations de l'usage des antibiotiques en Europe (Deschepper et al., 2008). Son hypothèse de départ est que les différences constatées entre les pays ne sont dues que partiellement à des facteurs épidémiologiques ou à l'organisation du système de santé, et que des caractéristiques culturelles et sociétales peuvent influencer. Ainsi, la France se définit par un rapport au pouvoir très hiérarchique, avec le médecin au sommet de la pyramide ; elle se définit également par un haut niveau d'individualisme, qui fait que les décisions et les conséquences sont généralement évaluées à l'échelle individuel et par un seul individu ; enfin la France se caractérise par sa réticence à accepter l'incertitude et la prise de risque : cela en fait un pays peu prompt au changement et à la nouveauté. Deschepper a mis en rapport les scores de consommations antibiotiques et

les scores des dimensions culturelles pour chaque pays européen ; deux dimensions étaient corrélées aux consommations : le rapport au pouvoir et à la hiérarchie ainsi que le rapport à l'incertitude. Deux dimensions où la France était parmi les pays aux scores les plus élevés. Wood mettra également en avant des disparités géographiques : les praticiens des pays du Nord de l'Europe ont tendance à vouloir prévenir le développement de la résistance en prescrivant, lorsque cela est possible, des antibiotiques à spectre étroit alors que les praticiens d'Europe du Sud ont une approche différente et choisissent en première intention le traitement le plus susceptible d'être efficace pour le patient, et initient plus souvent des traitements empiriques avec des antibiotiques à large spectre (Wood et al., 2013). Un autre exemple illustre bien le rapport entre contexte culturel et pratique des médecins : le haut degré de hiérarchie et d'individualisme pourrait expliquer la valeur que les praticiens portent à leur autonomie, de décisions et de pratiques : ils peuvent difficilement accepter des interventions qui viendraient remettre en cause leur autorité.

Au-delà des aspects culturels, les sciences sociales ont permis un éclairage nouveau sur la décision de prescription, par exemple les déterminants qui influent sur les choix de prescription des antibiotiques (Broom et al., 2014; Hulscher et al., 2010). Par exemple, E. Charani s'est intéressée aux déterminants psychosociaux de la prescription d'antibiotiques, c'est-à-dire l'ensemble de normes, attitudes et croyances qui régissent la décision (Charani et al., 2013). Ces aspects normatifs existent surtout à l'hôpital : les praticiens, notamment les plus jeunes, vont adopter ces normes et calquer leurs pratiques sur celles de leurs supérieurs et collègues. Ils prescriront des antibiotiques conformément aux habitudes du service ; ces règles implicites et la volonté de s'y conformer empêcheront également la remise en cause de certaines pratiques, même si elles sont considérées comme inappropriées (Livorsi et al., 2015). Ainsi, les déterminants contextuels et normatifs peuvent conduire à l'échec de l'implantation de certaines stratégies : les actions en direction des médecins juniors peuvent être compromises par l'influence des supérieurs. Ici, il faut également s'assurer de l'approbation des médecins seniors.

Enfin des facteurs individuels vont influencer sur les pratiques de prescription : l'expérience du praticien, les connaissances, la familiarité avec les recommandations, la confiance en soi et la responsabilité face au patient. Ces derniers éléments viennent bien entendu rejoindre les aspects culturels évoqués plus haut. Dans une société qui n'apprécie guère l'incertitude, le médecin aura tendance à prescrire des antibiotiques, notamment en cas de doute sur le

diagnostic, pour éviter de passer à côté d'une infection et faire prendre des risques au patient (Broom et al., 2014; Teixeira Rodrigues et al., 2013). De la même façon, le contexte culturel influe sur les patients, qui sont dans l'expectative de bénéficier des options thérapeutiques les plus sûres.

Au-delà d'aider à la compréhension des processus de décision et les barrières qui empêchent l'application des bonnes pratiques, les sciences sociales sont également utiles pour aider à la conception et la mise en œuvre des politiques et interventions dans le cadre des PBUA, ainsi qu'à la phase ultérieure de leur évaluation.

### 7.2.2 Les perspectives : promouvoir le changement des comportements

Les résultats de cette recherche qualitative doivent également servir concrètement à l'implantation des PBUA (Davey et al., 2017; Lorencatto et al., 2018; Rzewuska et al., 2018; Tonkin-Crine et al., 2015). En 2011, E. Charani soulignait déjà que les déterminants comportementaux n'étaient que très rarement pris en compte dans la mise en œuvre ou l'évaluation des PBUA (Charani et al., 2011). Trop souvent les interventions sont envisagées sans raisonnable sur la situation actuelle ou sur les choix ayant motivé les stratégies choisies (Lorencatto et al., 2018).

A la lumière des travaux récents, les sciences sociales ont un intérêt particulier 1) en pré-implantation des PBUA, pour réaliser un "diagnostic" de la situation et identifier les problématiques et les actions prioritaires ; 2) lors de la conception des PBUA, et notamment en engageant les prescripteurs dès ce stade ; 3) au moment de l'évaluation des PBUA afin d'identifier les déterminants du succès ou de l'échec.

Tout d'abord, un " diagnostic" préalable de la situation est très rarement fait en pré-implantation d'une politique ou d'une intervention. Les PBUA reposent encore trop souvent sur la conception naïve que des recommandations ou l'introduction de nouveaux protocoles, ou des sessions éducatives vont servir à modifier de manière durable les comportements.

Ensuite, il est nécessaire d'engager les prescripteurs dès la conception des PBUA ; plusieurs pistes, basées sur les fruits de recherche qualitative, ont été évoquées :

- Opter pour des interventions « collaboratives », où les médecins participent à la conception des protocoles et des recommandations propres à leur spécialité ;

- Identifier des personnes ressources dans les services, qui jouent le rôle de « leader d'opinion » et pourront agir sur les pratiques de leurs confrères, compte tenu de leur influence dans le service (Pakyz et al., 2014) ;
- Objectiver les pratiques en réalisant des audits avec retour aux prescripteurs, ce qui permet d'augmenter la prise de conscience des cliniciens et leur marge d'amélioration individuelle.

La pratique des audits avec retour d'expérience est beaucoup développée dans les pays anglo-saxons mais beaucoup moins en France. Là encore les facteurs culturels pèsent sur la mise en œuvre de ces interventions ou sur la réticence des prescripteurs à une forme d'ingérence dans leurs pratiques.

Récemment, une expérience aux Pays-Bas a utilisé les théories des sciences sociales pour concevoir et mettre en œuvre des interventions pour promouvoir le bon usage des antibiotiques (Sikkens et al., 2017). Les participants étaient invités à choisir et à co-développer une ou plusieurs interventions pour améliorer leurs pratiques. Au préalable, les causes de consommations élevées ou d'un taux de prescription non-pertinentes ont été recherchées ; des mesures correctives ont alors été intégrées dans les interventions. En évaluant la période pré- et post-intervention, les auteurs ont montré une amélioration significative de la pertinence des prescriptions d'antibiotiques. Cet exercice a permis d'engager les cliniciens dans la démarche, mais aussi d'objectiver leurs propres pratiques, et sans doute d'accroître leur prise de conscience de leur participation dans le phénomène global de mésusage.

Enfin, les sciences sociales peuvent permettre d'identifier les causes de l'échec d'une stratégie ou ses conséquences inattendues : une expérience en Grande-Bretagne a par exemple montré qu'un programme de détection et de prise en charge des patients septiques, basé sur une série d'étapes à suivre, n'a pas eu les effets escomptés ; grâce à des entretiens avec le personnel, il s'est avéré que les professionnels avaient du mal à se coordonner entre eux, à prioriser et à programmer les procédures. Le fait d'apporter une attention à l'organisation et la charge de travail du personnel a permis de dépasser les problèmes, en faisant en sorte que ce programme ne surcharge pas les équipes et s'inscrive dans les tâches de chacun de façon fluide (Tarrant et al., 2016).

Il est donc important au moment d'évaluer si les PBUA sont efficaces ou non, de s'interroger sur l'implantation effective de ces programmes : est-ce que le programme a eu l'effet

escompté et est-ce qu'il a rencontré l'adhésion des prescripteurs ? (Charani et al., 2011; Lorenatto et al., 2018). Le changement pérenne des comportements ne peut se faire que sur la base d'objectifs identifiés et mutuellement acceptés, par les effecteurs et les prescripteurs. Dans ce travail, nous avons choisi d'utiliser les méthodes des sciences sociales pour appréhender sous un éclairage nouveau l'implantation des PBUA dans les hôpitaux. Ces éléments sont présentés dans la première et deuxième parties.

Nous allons à présent introduire les principes et les méthodes de l'évaluation médico-économique qui ont été employés dans la dernière partie de ce travail. Comme nous l'avons décrit précédemment, bien que les PBUA soient réglementés et requis dans les établissements de santé, il reste encore à convaincre les décideurs d'investir dans ces programmes, en attribuant les moyens nécessaires à leur fonctionnement. L'un des moyens pour parvenir à cet objectif est de faire la preuve de l'efficacité et du coût-efficacité de ces programmes.

## VIII. L'évaluation médico-économique et l'aide la décision

A l'heure actuelle, les ressources allouées au domaine de la santé - et des hôpitaux en particulier- sont limitées et il est nécessaire de réfléchir à l'optimisation de l'allocation de ces ressources. Ainsi, l'évaluation médico-économique et l'aide à la décision ont pris une place importante ces dernières années auprès des décideurs car elles permettent de faire des choix éclairés entre plusieurs alternatives, sur la base d'une synthèse de leur efficacité. Cette synthèse se base à la fois sur les résultats d'études cliniques et de méta-analyses, mais aussi sur des données de coûts, d'utilisation de ressources, de qualité de vie dans certains cas, etc. En combinant toutes ces sources, l'évaluation médico-économique offre un niveau d'évidence et un degré de confiance dans les résultats élevés. Enfin, elle permet également de déterminer l'effort financier à faire lors du déploiement d'une intervention, à la lumière des résultats futurs envisagés.

### 8.1 L'évaluation médico-économique : les principes

Par définition, l'évaluation médico-économique consiste à mettre en regard les bénéfices cliniques d'une stratégie de soins, d'une technologie ou d'un produit de santé et ses coûts, en les comparant à des alternatives, en vue d'une allocation optimale des ressources disponibles. Alors qu'elle existe depuis les années 1990 en Angleterre, la place de l'évaluation médico-économique dans les processus de décision est plutôt réduite en France. Outre-Manche, le

NICE a introduit l'analyse coût-efficacité dans toutes les recommandations de pratique clinique et de santé publique. En France, la plupart des recommandations de pratique clinique de la HAS s'appuie encore largement sur l'approche médicale, et non pas sur une évaluation médico-économique. Cependant, depuis 2012, la HAS a la charge de produire des avis d'efficience pour les médicaments et les dispositifs médicaux et aux produits de santé qui remplissent certaines conditions ; une évaluation doit être faite systématiquement lors du dépôt de la demande d'inscription au remboursement d'un produit de santé qui présente une amélioration du service attendu ou une amélioration du service médical rendu élevée et lorsqu'il est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie (Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé - <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2012/10/2/AFSS1208661D/jo/texte>). Ces avis d'efficience seront pris en compte lors de la négociation du prix des produits de santé mais ils ne sont que consultatifs. Contrairement à l'Angleterre, l'évaluation médico-économique en France a une valeur purement informationnelle, elle a pour objectif d'enrichir l'information du décideur mais n'intervient systématiquement dans la décision.

## 8.2 Les types d'évaluation médico-économiques

Il existe plusieurs types d'études dans la discipline de l'évaluation médico-économique ; toutes prennent en compte les coûts mais mesurent de façon différente les conséquences de l'intervention ou du programme de santé. Les principaux types d'analyse sont :

- Les études coûts-bénéfice visent à déterminer le coût incrémental d'une intervention ou d'un programme; les résultats de santé sont mesurés en unités monétaires et rapportés aux coûts de mise en œuvre. Une valeur positive va montrer qu'une action de santé engendre un bénéfice tandis qu'une valeur négative va représenter une perte pour la société. Ce type d'évaluation est utile pour les décideurs car il permet de comparer plusieurs programmes sur la base d'un indicateur commun.
- Les analyses coûts-efficacité et coût-utilité visent à identifier la ou les stratégie(s) la (les) plus efficiente(s), en se basant à la fois sur les coûts et les résultats sur la santé. Ces analyses se basent sur un indicateur d'efficience qu'est le ratio coût-efficacité incrémental (ICER)

$$ICER = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1} = \frac{\Delta_C}{\Delta_E}$$

Où  $E_1$  et  $E_2$  sont les indicateurs d'efficacité pour la stratégie 1 et la stratégie 2, leur différence représente donc le delta d'efficacité entre les deux stratégies ( $\Delta_E$ ) ; et  $C_1$  et  $C_2$  les coûts respectifs des stratégies 1 et 2, leur différence représente le delta des coûts entre les deux stratégies ( $\Delta_C$ ). L'efficacité sera exprimée, en fonction de l'indicateur choisi, en unité physique (par exemple un nombre d'années de vie gagnées), tandis que les coûts seront exprimés en unités monétaires.

Dans ses recommandations sur les choix méthodologiques pour l'évaluation économique, la HAS préconise que l'analyse de référence soit du type coût-efficacité ou coût-utilité, en fonction de la nature de la conséquence attendue sur la santé ("HAS\_Choix méthodologiques pour l'évaluation économique\_Octobre 2011," n.d.) : si la qualité de vie a été identifiée comme une conséquence importante, l'analyse coût-utilité est à privilégier. L'indicateur de résultat est alors le QALY pour Quality Adjusted Life Years, qui est la durée de vie pondérée par la qualité de vie, mesurée par un score allant de 0 à 1, où la valeur 0 traduit un état de santé équivalent à la mort et la valeur 1, un état de santé parfait. L'ICER sera donc exprimé en unité monétaires par QALY et déterminera le coût par QALY gagné pour chacune des interventions.

### 8.3 L'aide à la décision

Quel que soit le type d'intervention, le fait de déterminer si le ratio coût-efficacité est acceptable – s'il est utile d'investir dans l'intervention au regard du bénéfice à attendre - reste de la responsabilité des décideurs. Pour aider à objectiver la décision, il est courant d'utiliser une valeur seuil au-delà de laquelle l'intervention peut ne plus être considérée comme coût-efficace. En Angleterre, le NICE a fixé ce seuil à 20 000£ par QALY gagné, avec un espace de négociation entre 20 000£ et 50 000£ ; les Etats-Unis, le Canada, ou encore les Pays-Bas ont également déterminer un ou plusieurs seuils, qui est appelé « willingness-to-pay » ou propension à payer en français. L'OMS préconise également la référence à un seuil (lorsque le pays n'a pas sa propre référence) qui repose sur le Produit Intérieur Brut (PIB) par habitant lorsque l'ICER est inférieur à une fois le PIB/habitant du pays, la stratégie est considérée comme très coût-efficace, entre une et trois fois comme coût-efficace, supérieur à trois fois comme non coût-efficace. Cependant, le seuil de 3 fois le PIB/habitant comme seuil de rentabilité est de plus en plus remis en cause car considéré comme trop élevé.

Par ailleurs, la France n'a toujours pas statué sur une valeur seuil ("HAS\_Choix méthodologiques pour l'évaluation économique Octobre 2011"). La HAS reconnaît la nécessité de continuer la réflexion autour de cette valeur, qui d'ailleurs selon ses conclusions correspondrait davantage à une fourchette de valeurs qui indiquerait un ordre de grandeur acceptable en matière de dépense collective pour un gain en santé. Elles seraient des valeurs de référence qui délimitent un espace de délibération concernant le financement des interventions (Hernie-Vitic, 2014). A l'heure actuelle, la frontière d'efficacité est utilisée dans les évaluations médico-économiques pour conclure et aider à la décision.

Dans ce travail, nous avons choisi de réaliser une étude coût-efficacité afin de comparer plusieurs stratégies pour promouvoir le BUA à l'hôpital. Ce type d'études est particulièrement pertinent pour comparer différentes alternatives dans un domaine spécifique ; elles vont nous permettre d'identifier la stratégie la plus efficace parmi les interventions comparées. Lorsque cette stratégie est également plus coûteuse, l'analyse quantifie le coût additionnel nécessaire pour obtenir ce gain d'efficacité.

#### 8.4 Les principes de l'étude coût-efficacité

La population de l'étude doit, selon les recommandations de la HAS, représenter l'ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions étudiées, de façon directe ou indirecte. Cependant, une analyse en sous-populations peut être justifiée en cas d'hétérogénéité sur les résultats attendus, ou les coûts. Dans ce cas, il est important de décrire spécifiquement la population à laquelle les résultats vont s'appliquer.

La perspective d'une étude coût-efficacité doit refléter l'ensemble des parties prenantes des interventions, soit parce qu'elles sont concernées par les résultats de l'intervention, soit parce qu'elles en assurent le financement. La HAS recommande que les études se placent dans une perspective collective et sociétale, afin d'être suffisamment large pour prendre en compte l'implication de l'ensemble des parties concernées (patient, hôpital, système de santé français, etc..). Toutefois, une perspective plus restreinte est souvent envisagée pour des raisons de faisabilité (perspective du payeur, type sécurité sociale ou perspective hospitalière).

L'horizon temporel correspond à la durée pendant laquelle les conséquences et les coûts des interventions seront évalués. Ce temps doit être suffisamment long pour intégrer l'ensemble des résultats attendus et des coûts. Il dépend donc de l'histoire naturelle de la maladie. Un

horizon « vie entière » peut être adopté si l'intervention peut avoir un impact sur toute la durée de la vie, ce qui est le cas avec les maladies chroniques notamment.

Les études coût-efficacité – et les évaluations médico-économiques en général - doivent prendre en compte toutes les alternatives qui concurrencent avec l'intervention évaluée, afin de s'assurer qu'elle est plus efficiente que les autres. L'absence d'une intervention envisageable peut biaiser les conclusions obtenues. L'intervention évaluée (ou les interventions) est souvent comparée à la pratique en vigueur (stratégie « baseline » : une ou plusieurs interventions en vigueur au moment de l'évaluation) ; un comparateur du type « aucune intervention » peut également être considéré. Le comparateur a un impact important sur les résultats de l'évaluation, il doit donc être décrit de façon précise.

Pour mesurer l'impact des interventions sur long terme, il est nécessaire que ces évaluations aient recours à des techniques de modélisation – qui reposent sur une extrapolation des effets constatés sur le court-terme, issus préférentiellement d'essais cliniques ou d'autres études épidémiologiques. Nous reviendrons sur ces méthodes plus loin dans ce chapitre.

## 8.5 Le modèle

Un modèle est une structure mathématique qui représente schématiquement un problème de santé, de façon suffisamment détaillé pour appréhender les impacts d'une intervention et informer une décision clinique ou politique.

Les modèles le plus fréquemment utilisés pour l'évaluation économique dans le domaine de la santé sont les arbres de décisions et les modèles de Markov. L'arbre de décision permet de décrire la trajectoire d'un patient d'un événement à l'autre sur une période de temps fixe, il décrit par exemple l'histoire naturelle d'une maladie. Il est adapté lorsque le nombre d'événements et la durée de la maladie sont connus. Lorsque les événements peuvent se reproduire, sans connaissance du nombre de répétitions et de la période de temps, un modèle de Markov sera plus approprié. Il permet de représenter l'évolution de la maladie, notamment toutes les transitions d'une cohorte à travers les états de santé possibles (maladie, rémission, récurrence...), en prenant en compte la possibilité de répétitions de certains événements. C'est une approche multi-états dans laquelle l'unité statistique est l'ensemble des individus ayant les mêmes caractéristiques. Les patients sont affectés à un seul état de santé à un instant  $t$ , et transitent d'un état à l'autre à des intervalles de temps réguliers appelés cycle. Les patients peuvent également rester plusieurs cycles dans un même état de santé. Chaque état se voit

attribuer une utilité (qui reflète l'efficacité de la stratégie) et des coûts spécifiques ; le tout dépendant du temps passé dans un état. Les utilités - multipliées par le nombre de patients présents dans un l'état - obtenues à chaque cycle sont additionnées jusqu'à l'arrêt de la simulation. Il en est de même pour les coûts propres à chaque état. Cela permettra pour chacune des stratégies testées d'estimer l'ICER, en divisant la différence de coûts générés par chaque stratégie à la différence des résultats de santé.

Une des limites des modèles de Markov est l'hypothèse d'absence de mémoire, c'est-à-dire que les transitions d'un état à un autre ne dépendent que de l'état présent. Cela veut dire que la trajectoire et les événements futurs ne dépendent que de l'état à l'instant t et pas de la trajectoire et des événements passés. Une autre catégorie de modèles multi-états, la microsimulation (ou modèle individu-centré) constitue l'une des solutions pour pallier ce manquement car elle permet de prendre en compte des caractéristiques individuelles spécifiques (âge, comorbidité) et l'historique du patient. En effet, dans un modèle individu-centré, l'unité statistique est l'individu.

Les modèles dynamiques (ou les modèles par agent) constituent une autre catégorie de modèles dans laquelle les taux de transition dépendent du temps. Ils permettent notamment de prendre en compte la dynamique de transmission entre individus pour modéliser des maladies infectieuses : ainsi, le taux auquel les individus susceptibles deviennent infectés est dépendant du nombre d'individus infectieux dans la population.

Pour illustrer notre propos, nous donnons un exemple d'arbre de décision (Figure 9), dont les branches initiales décrivent les interventions testées : stratégie 1 (prise en charge chirurgicale) ou stratégie 2 (prise en charge médicale). L'arbre décrit la trajectoire des patients - souvent sous la forme d'une cohorte de patients partageant les mêmes caractéristiques. Il est composé de nœuds décisionnels qui désignent des événements dont la survenue est déterminée en fonction d'une probabilité attribuée. Ces probabilités, qui constituent les paramètres (« inputs ») du modèle, sont issues de la littérature, d'essais cliniques, ou encore d'avis d'experts. Dans notre exemple, le premier nœud de décision représente la probabilité de succès de l'intervention testée (chirurgicale ou médicale). Les branches terminales représentent les conséquences de santé étudiée (ici, survie/décès) ; ces conséquences sont appelées « états de santé ». Pour chaque état sera estimé un résultat de santé (un nombre de vie épargnée par exemple) et le coût qui a permis de mener à ce résultat, et ce pour chaque stratégie testée.



Stratégie 1 :

- Efficacité (Nombre de patients vivants stratégie 1) =  $100 \times (0.75 \times 0.80 + 0.25 \times 0.70) = 0.775 = 77,5$  patients
- Coûts =  $100 \times (0.75 \times 5000 + 0.25 \times 7000) = 55\ 000$

Stratégie 0 :

- Efficacité (Nombre de patients vivants stratégie 0) =  $100 \times (0.60 \times 0.80 + 0.40 \times 0.70) = 0.76 = 76$  patients
- Coûts =  $100 \times (0.60 \times 2500 + 0.40 \times 4000) = 31\ 000$

ICER (moyenne des 100 patients) =  $(5500 - 3100) / (0.775 - 0.76) = 2400 / 0.015 = 160\ 000 \text{ €/QALY}$

Pour passer du traitement médical (stratégie 0) au traitement chirurgical (stratégie 1), il faudra payer 160 000€ par vie épargnée

Figure 9 : Arbre de décision comparant deux stratégies de santé, une prise en charge chirurgicale (stratégie 1) et l'autre médicale (stratégie 2), sur la base de la survie (critère d'efficacité) et les coûts des deux stratégies.

Les guides de bonnes pratiques sur la modélisation rappellent l'importance d'examiner l'incertitude des modèles et de réaliser et de présenter les résultats de l'analyse de sensibilité, car ils vont – et doivent- participer à la prise de décision (Caro et al., 2012)

Toute évaluation va contenir un certain degré d'incertitude, d'imprécision ou de choix méthodologiques discutables (choix de la perspective, de l'horizon temporel, de la population, etc.) (Briggs et al., 2012). Une part importante de cette incertitude est basée sur les estimations choisies pour les paramètres du modèle (incertitude de premier ordre). A cela s'ajoute l'incertitude autour des résultats du modèle (incertitude de second ordre) reflétée par la variabilité du résultat de santé entre des patients similaires. Ces types d'incertitude sont intrinsèquement liés et doivent être explorés en parallèle. Il existe deux approches pour évaluer cette incertitude :

- L'analyse de sensibilité déterministe qui consiste à faire varier un ou plusieurs paramètres dans un rang de valeurs plausibles autour de la valeur initiale afin d'étudier l'impact de cette variation sur les résultats.

- L'analyse de sensibilité probabiliste, qui consiste à faire varier les paramètres sur la base de leur distribution de probabilité. Elle repose sur des simulations de Monte-Carlo, à chaque itération une valeur de paramètre est tirée au sort dans une distribution déterminée *a priori*.

Les analyses de sensibilité permettront de déterminer la robustesse du modèle et d'envisager les variations en termes de coûts/ bénéfices à attendre. Les enjeux du coût-efficacité et l'aide à la décision pour évaluer les PBUA

Les résultats d'une évaluation médico-économique, en faisant la preuve d'un retour sur investissement, constituent un atout majeur pour convaincre les décideurs d'investir dans les PBUA et de fournir les moyens nécessaires à leur déploiement. L'enjeu de cette évaluation reste de déterminer le, ou plutôt les, critères qui seront utilisés pour mesurer l'efficacité et de mesurer de façon appropriée les coûts engendrés par la mise en place des programmes et les bénéfices de ces interventions.

## 8.6 Définir l'efficacité des PBUA

Évaluer l'efficacité des PBUA constitue un enjeu majeur pour leur développement. Cependant, il existe plusieurs difficultés concernant l'évaluation des interventions du PBUA, notamment pour déterminer le critère (les critères) d'efficacité le plus significatif et discriminant pour permettre d'identifier la ou les stratégie(s) efficiente(s).

Tout d'abord, l'efficacité des actions de bon usage des antibiotiques peut être mesurée à plusieurs niveaux : individuel, en évaluant le bénéfice clinique pour le patient, ou collectif, en évaluant l'impact sur la consommation des antibiotiques et sur la résistance bactérienne. Les indicateurs utilisés pour mesurer l'impact des programmes hospitaliers sont complexes : les consommations d'antibiotiques et les coûts sont les mesures les plus fréquentes, utilisées entre autres par les institutions, pour évaluer l'efficacité des stratégies tandis que l'impact sur l'état clinique du patient ou l'étude d'effets indésirables sont moins fréquemment utilisés (Doernberg et al., 2018). Les critères cliniques peuvent être insensibles à l'impact des interventions, notamment pour des critères rares tel le décès (Davey et al., 2017; Dik et al., 2016; Karanika et al., 2016b) ; d'autres facteurs telles que la gravité du patient, les comorbidités, etc. vont interférer sur l'issue clinique. Il est donc difficile d'établir un lien de causalité entre évolution clinique à l'échelle individuelle et interventions. L'impact écologique est également difficile à appréhender, dans la mesure où les taux de résistance ne dépendent

pas seulement de l'usage des antibiotiques mais aussi des mesures de prévention et d'hygiène en place et de l'épidémiologie locale (Davey et al., 2017; McGowan, 2012).

Tableau 2 : Principaux critères de jugement de l'efficacité des PBUA – adapté de Dik 2016

Critères de jugement de l'efficacité	Remarques
<b>Consommation d'antibiotiques</b>	
Volume total d'antibiotiques	Mesuré en Dose définie journalière (DDJ)
Consommation par classes d'antibiotiques (large spectre)	Informe sur une évolution des pratiques Mesure informative pour le rapprochement avec les taux de résistances
Transition voie intraveineuse/voie orale	Informatif si un protocole ou des recommandations existent pour favoriser la transition
<b>Cliniques</b>	
Mortalité	Critère significatif pour les infections sévères (sepsis) – moins pertinent pour les infections moins sévères (infections urinaires)
Durée de séjour	Mesure facile à obtenir – la durée de séjour dans certaines unités spécifiques (réanimation) est également un indicateur
Complications et effets indésirables	Complications liées au cathéter pour les infections par voie intraveineuse Infections à <i>Clostridium difficile</i> , effet indésirable de l'utilisation des antibiotiques Toxicité : impact sur la fonction rénale ou sur le foie
Réadmission	Pour le même motif, échec de la guérison
<b>Microbiologiques</b>	
Taux de résistances	Impact microbiologique d'une stratégie difficile à mesurer sur le court terme

Plusieurs revues de la littérature, incluant parfois des méta-analyses, ont montré que les PBUA permettaient de diminuer la consommation globale des antibiotiques – en agissant par exemple sur la durée de traitement (Davey et al., 2017; Wagner et al., 2014). De façon plus importante, les PBUA permettent de réduire l'utilisation des antibiotiques contrôlés, ou à prescription restreinte (Kaki et al., 2011; Karanika et al., 2016b). En conséquence, les dépenses liées aux antibiotiques étaient également réduites. Les PBUA pourraient avoir un impact sur la prévalence des souches résistantes, mais toutes les études ne convergent pas sur ce point. Karanika met en avant une diminution des infections à SARM ou des infections à *Klebsiella*

spp. BSLE, mais aucun effet sur la prévalence des infections à *Clostridium difficile* (CDI) (Karanika et al., 2016b), alors que le travail de Davey rapportait une réduction des infections à CDI associées aux PBUA (Davey et al., 2017). Dans plusieurs études, les interventions ont engendré un raccourcissement de la durée de séjour, sans que l'on ne comprenne si cette réduction est due à une transition plus précoce d'une antibiothérapie par voie intraveineuse vers la voie orale, l'arrêt d'antibiothérapie non nécessaire, ou une diminution des infections à bactéries résistantes acquises à l'hôpital (Davey et al., 2017; Kaki et al., 2011). Enfin, les interventions ne semblent pas être délétères pour le patient car aucun changement dans le risque de mortalité n'a été mis en avant après implantation des interventions (Davey et al., 2017; Karanika et al., 2016b).

Malgré la qualité de certains travaux menés (notamment des essais cliniques randomisés qui apportent un niveau d'évidence élevé), il existe une grande hétérogénéité dans l'ampleur de l'effet des PBUA entre les différentes études. De plus, la typologie des stratégies testées est également très variée. Davey dans ses travaux conclut qu'à la fois les mesures « éducatives » et celles « restrictives » étaient associées à une augmentation des bonnes pratiques mais les stratégies « restrictives » étaient plus efficaces sur le court-terme. Néanmoins, les interventions « éducatives » ont tendance à augmenter l'effet des stratégies restrictives. Ainsi, les stratégies qui incluaient des audits avec un retour sur les pratiques étaient plus efficaces que les stratégies qui n'en incluaient pas. L'impact des audits avait également été mis en avant dans une autre revue de la littérature, avec une diminution des antibiotiques ciblés et une augmentation de la pertinence des prescriptions (Wagner et al., 2014).

Pour mesurer l'efficacité des programmes, au-delà des critères d'efficacité habituellement testés, il est nécessaire d'utiliser et de rapporter des indicateurs intermédiaires pour renseigner sur la qualité des prescriptions d'antibiotiques : la part de prescriptions concordantes avec les recommandations, la part d'antibiothérapie dé-escaladée vers un spectre plus étroit, la part de thérapies redondantes, etc. (Dik et al., 2016; Hulscher and Prins, 2017; Kallen and Prins, 2017; van den Bosch et al., 2015). Ces indicateurs semblent difficiles à instaurer en routine et seront très hétérogènes d'un établissement à un autre, en fonction des règles locales (recommandations par exemple). De plus, ces indicateurs « qualitatifs » sont rarement couplés avec les critères d'efficacité, tels la mortalité, la durée de séjour et les coûts, alors même qu'ils devraient être considérés comme faisant partie du même processus, qui intégreraient également l'adhésion des prescripteurs aux mesures en place, comme le décrit

la figure 10. Il est difficile d'évaluer l'association entre intervention et taux de résistance bactérienne par exemple, sans savoir si l'intervention a réellement permis de changer les pratiques de prescription. L'absence de cet indicateur intermédiaire ne peut permettre d'écarter le fait qu'une réduction dans les taux de résistance soit associée à d'autres facteurs.

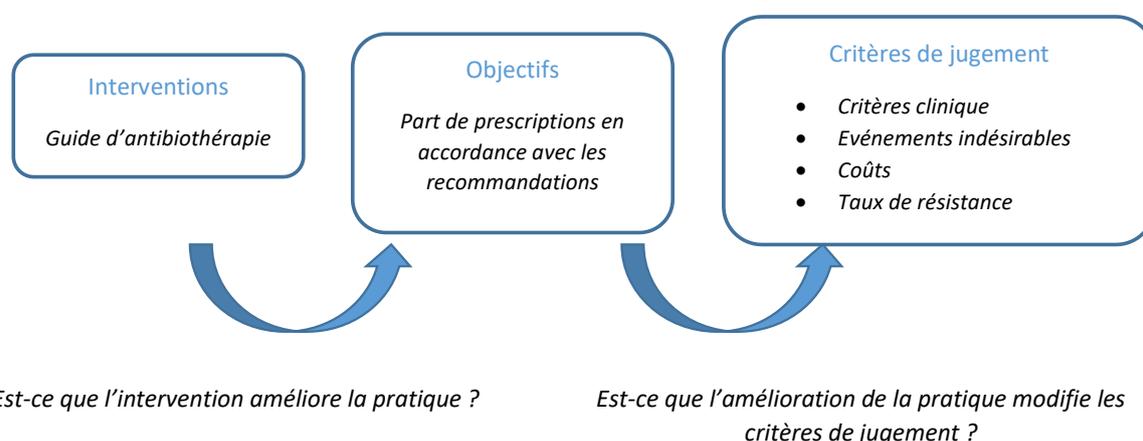


Figure 10 : Evaluer l'efficacité des PBUA, un processus ? Reproduit et adapté de Hulsher 2017 « Does stewardship work ? »

C'est cependant le travail qu'a fait E. Schuts dans sa revue de la littérature. Elle a ainsi montré que plusieurs critères améliorant la prescription des antibiotiques (traitements empiriques concordants aux recommandations, désescalade de l'antibiothérapie empirique sur la base des résultats microbiologiques) étaient associés à une réduction de la mortalité (Schuts et al., 2016). Les consultations au lit du malade tendaient à diminuer la mortalité, mais de façon non significative dans l'analyse. L'effet de ces interventions était moins clair sur la durée de séjour. Enfin une diminution des coûts a pu être constatée, notamment en augmentant l'adhérence des prescriptions aux recommandations ou en instaurant une liste d'antibiotiques contrôlés. Comme d'autres travaux précédents, E. Schuts soulignait le niveau d'évidence parfois faible et le manque d'hétérogénéité des effets obtenus entre les études, ce qui rend les conclusions difficiles.

Globalement ces travaux rappellent l'importance, au moment de la conception de l'étude, d'énoncer clairement le ou les objectif(s) à atteindre après la mise en œuvre de l'intervention, afin de pouvoir déterminer si l'objectif est atteint, puis son impact sur divers critères de jugement, cliniques ou financiers. Cette absence d'effet attendu clairement défini est encore plus fréquente lorsque les interventions visent un changement de comportements et peut compromettre l'évaluation de l'intervention (Charani et al., 2011). Enfin, la description de

l'intervention doit être précisée, surtout lorsqu'elle vise un changement de comportement, pour permettre de la répliquer ou de faciliter la comparaison et attester de son efficacité (Davey et al., 2015; Hulscher and Prins, 2017).

## 8.7 Evaluer les coûts

### 8.7.1 Synthèse des travaux actuels

A ce jour, il manque encore d'évaluations économiques appropriées des différentes interventions visant à promouvoir le bon usage des antibiotiques ; plusieurs revues récentes ont souligné la nécessité de réaliser des études coût-efficacité, avec une approche plus systématique, pour évaluer l'impact réel des PBUA (Coulter et al., 2015; Dik et al., 2015; Ibrahim et al., 2017; Naylor et al., 2017).

Dans la revue de Dik et al, 99 publications évaluant l'impact des programmes hospitaliers d'antibiothérapie ont été inclus, mais seules 9 ont pu être analysées selon les critères de qualité des études économiques (Consensus on Health Economics Criteria - CHEC), ces critères étant rarement respectés (Dik et al., 2015). Cette revue incluait 32 analyses coût-bénéfice, seulement 3 analyses de coût-efficacité, le reste des études, représentant la grande majorité, étaient considérées comme des analyses de coûts car partielles, c'est-à-dire qu'elles ne prenaient pas en compte les conséquences variables des différentes stratégies sur un critère d'efficacité donné. La revue systématique d'Ibrahim incluait 4 études coût-efficacité des PBUA à l'hôpital (et une étude coût-bénéfice) (Ibrahim et al., 2017). Enfin, les travaux de Coulter incluait 36 publications, mais deux seulement étaient des analyses coût-efficacité. La majorité des études (27/36) évaluaient séparément l'impact clinique et les coûts et 9 études reportaient uniquement les changements au niveau des coûts induits par les interventions. Ainsi, la plupart des évaluations financières des PBUA ont montré que les interventions permettaient de réduire les coûts ou de réaliser des économies (cost-savings interventions), notamment par la réduction des consommations d'antibiotiques (Coulter et al., 2015; Kaki et al., 2011; Karanika et al., 2016b).

Le tableau 3 synthétise les résultats des études coût-efficacité répertoriées ; toutes suggéraient que l'implantation des PBUA à l'hôpital était coût-efficace. Une étude coût-utilité menée aux Etats-Unis a estimé un coût de US\$ 4 089 par QALY gagné pour le déploiement d'une équipe de PBUA se focalisant sur la prise en charge des bactériémies (Scheetz et al., 2009). Plus récemment, une étude coût-utilité a été menée sur les tests diagnostiques rapides,

concluant que la technique MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time of Flight ; technique rapide permettant l'identification et l'analyse de la sensibilité des micro-organismes), combinée à un PBUA était la stratégie la plus coût-efficace, avec un ICER à US\$ 29 205 par QALY, comparée avec les techniques usuelles de laboratoire et sans PBUA (Pliakos et al., 2018).

**Table 3 : Synthèse des résultats d'études coût-efficacité des PBUA**

Référence de l'étude	Perspective (PS) ; périmètre (PR) et horizon temporel (HT)	Critère d'efficacité	Stratégies	Résultat
Okomura 2016 (Brazil)	PS : Hospitalière PR : Pas de périmètre spécifique HT : 30 jours	Mortalité à 30 jours	PBUA conventionnel versus « Bundled » PBUA	ICER = US\$ 19 287,54
Scheetz 2009 (USA)	PS : Hospitalière PR : Bactériémies nosocomiales HT : non mentionné	QALY	PBUA versus pas de PBUA (standard care)	ICER = US\$ 4 089/QALY [\$2 367-\$24 379]
Ruiz-Ramos 2017 (Espagne)	PS : Système de santé espagnol PR : Unité de soins intensifs et réanimation et pathologies spécifiques (sepsis et pneumonies communautaires + infections nosocomiales) HT : 1 an et 3 ans	Année de vie gagnée (Life-years gained – LYG)	PBUA versus prise en charge (PEC) usuelle	ICER (à 3 ans) = €7 342/LYG
Brown 2010	PS : non mentionnée (seuls les coûts hospitaliers ont été considérés) ; 2 contextes (USA et Europe) PR : Bactériémies à <i>S. aureus</i> HT : non mentionné	Année de vie gagnée (Life-years gained – LYG)	Utilisation de la PCR (SARM) versus PEC usuelle	ICER = US\$ 820/LYG et € 636 / LYG
Van Daalen 2017 (Pays-Bas)	PS : non mentionnée (hospitalière) PR : Pas de périmètre spécifique HT :	Antibiothérapie adéquate Durée de séjour	PBUA versus PEC usuelle	ICER = €54,01/patient traité de façon approprié €51,43 / jour d'hospitalisation épargné
Pliakos 2018 (USA)	PS : hospitalière PR : bactériémies HT : vie entière	QALY	Tests diagnostiques rapides avec ou sans PBUA	ICER (stratégie la plus coût-efficace MALDI-TOF + PBUA) = US\$ 29 205/QALY

En conclusion, les auteurs de ces revues de la littérature sur l'évaluation économique des PBUA concluent sur la difficulté de statuer sur l'impact financier des PBUA compte tenu de la très grande hétérogénéité des études réalisées : choix du type d'étude, des interventions prises en compte, des critères d'efficacité, des coûts considérés. Cela conduit à des résultats très variables d'une étude à l'autre, exprimés dans des mesures différentes (ICER par année de vie gagnée, par QALY, par décès évité, etc.). Le manque de standardisation dans les évaluations médico-économiques ne permet pas d'identifier les interventions qui auraient le plus grand bénéfice, au regard de leur coût et de leur efficacité. Une autre difficulté explique le peu d'études – ou leur caractère parcellaire – évaluant l'impact financier des PBUA : la difficulté de considérer l'intégralité des coûts liés à l'implémentation et l'impact de ces interventions.

### 8.7.2 Les difficultés dans l'évaluation des coûts

Les principales limites des études médico-économiques résident dans l'évaluation des coûts et de l'impact financier des PBUA, et selon différents aspects :

- Les coûts engendrés par les PBUA et leurs retombées sont mal connus. Concernant les retombées des interventions :
  - La plupart des études réalisées considèrent principalement la réduction des consommations et des dépenses relatives aux antibiotiques (Coulter et al., 2015). Or ce critère de jugement ne rend pas compte de la réalité de l'impact clinique et financier que constituent les interventions, notamment sur l'amélioration de la prise en charge du patient (Coulter et al., 2015; Nathwani et al., 2019). De plus, avec la généralisation des antibiotiques génériques, l'enjeu de la réduction de leur utilisation n'est plus tant sur le volet financier compte tenu des faibles coûts.
  - Les études doivent prendre en compte l'intégralité des gains potentiels pour mettre en avant l'efficacité des PBUA: les coûts des hospitalisations liées aux infections à germe résistant ou les coûts des effets indésirables liés à certains traitements antibiotiques (par exemple, infection nosocomiale à *Clostridium difficile*), ainsi que les gains liés à une réduction de la durée de séjour ou à des réhospitalisations évitées.

En parallèle, les coûts liés à la mise en œuvre des interventions doivent être considérés :

- Les interventions requièrent du temps, des ressources et des équipements (matériel, logiciels informatiques, etc.) ; il est donc essentiel de considérer les coûts de la mise en place de l'intervention (Dik et al., 2015).
- Ces évaluations médico-économiques sont souvent conduites dans une perspective uniquement hospitalière, jamais sociétale. Si cette perspective était choisie, d'autres coûts devraient être considérés, comme la perte de productivité (Dik et al., 2016; Richard Smith and Coast, 2013);
- Les évaluations ne portent pas sur le long-terme : l'évolution de la résistance bactérienne va entraîner des changements sur le plus long-terme et les coûts générés ne sont que très rarement pris en compte ; ainsi les études évaluant l'impact économique sous-estiment sans doute le véritable coût de la résistance bactérienne. Par ailleurs, le développement de la résistance dans la communauté, ainsi qu'en milieu hospitalier, induit des changements dans la prise en charge (dont les traitements thérapeutiques ou les infections subséquentes) qui peuvent peser lourdement sur les établissements et plus largement sur le système de santé (Gandra et al., 2014).

#### 8.8 Pourquoi la modélisation pour évaluer les PBUA ?

La modélisation va nous permettre d'aller au-delà des résultats des études cliniques, qui ont plusieurs limites : 1) elles sont souvent réalisées sur une courte durée et ne peuvent saisir un impact sur le long-terme ; 2) le niveau d'évidence des études est parfois trop faible (études observationnelles) ou est trop variable selon les études ; 3) les études testent une voire deux interventions à la fois seulement, mais ne comparent pas plusieurs interventions en même temps ; et 4) les études reposent en général sur un seul critère de jugement.

Etudier l'impact sur le long-terme à travers les études cliniques requiert une période d'évaluation longue, ce qui est difficile à mettre en place et coûteux. Or, un suivi long est nécessaire pour étudier les taux de résistance, la mortalité ou encore les réhospitalisations. L'intérêt de la modélisation réside dans la possibilité d'évaluer l'impact non seulement à court terme mais aussi à long-terme. Elle permet également de comparer simultanément différentes interventions et des combinaisons d'intervention, ce qui permet de repérer celle ou celles ayant le plus d'impact, et d'estimer la potentialisation de la combinaison de plusieurs interventions. De plus, l'efficacité des interventions pourra être mesurée sur plusieurs aspects : impact clinique pour le patient, acquisition de résistance, consommations

d'antibiotiques, etc. Enfin, la modélisation permet de réaliser des analyses de sensibilités pour évaluer l'incertitude autour des résultats.

## IX. Objectifs de la thèse

Cette thèse repose sur une démarche d'évaluation globale des PBUA.

Les recherches récentes dans le domaine de l'optimisation de l'usage des antibiotiques insistent sur le fait que les recommandations ne sont pas suffisantes pour atteindre les objectifs fixés ; le changement des pratiques de prescription est favorisé par un environnement et des mesures qui facilitent et encouragent le bon usage des antibiotiques. Il est nécessaire d'adopter une approche globale pour comprendre les facteurs qui influent sur la qualité de la gestion des antibiotiques, que ce soit un environnement contextuel, des systèmes adaptés, des interventions ciblées, et la sensibilisation des professionnels à la problématique de la résistance bactérienne et du mésusage des antibiotiques.

En termes d'efficacité, la même approche doit être envisagée : l'impact des programmes hospitaliers de bon usage des antibiotiques doit s'évaluer sur plusieurs critères : la prise en charge clinique des patients, la résistance bactérienne mais aussi l'optimisation des dépenses. Une stratégie s'avère efficace si elle favorise un usage approprié des antibiotiques, au regard de l'état clinique du patient, et en limitant tout effet délétère : développement de la résistance bactérienne ou ralentissement de la guérison. Enfin, les PBUA contiennent souvent plusieurs interventions, mises en place simultanément: il est important de savoir les éléments qui, seuls ou associés, ont le plus d'impact.

Cette thèse a comme objectif principal d'évaluer l'efficacité et le coût-efficacité des PBUA, à l'aide d'une modélisation mathématique et d'une analyse coût-efficacité, qui va comparer les coûts de différentes stratégies du PBUA dans les hôpitaux, en fonction de leur impact. Cela permettra de déterminer la ou les (s) stratégie(s) les plus efficaces et coût-efficaces. Les résultats de cet objectif seront présentés dans la troisième partie de la thèse « **Efficacité et coût-efficacité des programmes hospitaliers de bon usage des antibiotiques** ».

Cette thèse a également plusieurs objectifs secondaires :

- 1) Faire un état des lieux des PBUA dans les établissements hospitaliers français du secteur MCO ; à l'heure actuelle, la déclinaison des PBUA dans les hôpitaux revêt des formes diverses, et il est difficile d'en connaître le déploiement effectif. Les enquêtes nationales participent à produire cette information ; elles renseignent sur

l'organisation pratique du conseil en antibiotique : personnel dédié, temps imparti, missions, moyens informatiques. En revanche, nous ne disposons pas d'informations sur les objectifs et les priorités, décidés au niveau de l'établissement ou fixés par les référents eux-mêmes, ou sur d'autres éléments difficilement appréhendables par simple questionnaire, par exemple le rythme et la qualité des relations avec les prescripteurs, le leadership du référent en infectiologie, ou l'implication de la direction dans la politique de bon usage des antibiotiques.

- 2) Evaluer l'acceptabilité, du point de vue des prescripteurs, des différentes interventions dans le cadre des PBUA ; plusieurs études ont montré que les niveaux d'adhésion aux recommandations et aux conseils dispensés par les équipes de PBUA varient d'une structure à une autre. Nous avons fait l'hypothèse que plusieurs facteurs peuvent expliquer ce niveau d'adhésion, dont le type d'interventions.
- 3) Rechercher les facteurs favorisant ou les freins potentiels à l'implantation des PBUA dans les établissements ; la confrontation des mesures mises en place dans le cadre des PBUA, associées au point de vue des effecteurs avec les attentes et les perceptions des prescripteurs permettra de mettre en avant une éventuelle inadéquation. Cette information peut être considérée comme à forte valeur ajoutée, dans la mesure où elle orientera vers de stratégies "acceptables" par les référents eux-mêmes, mais aussi par les cliniciens qui prescrivent les antibiotiques à l'hôpital.

Pour répondre à ces objectifs secondaires, nous avons organisé une enquête sur le terrain auprès d'un échantillon représentatif d'hôpitaux en France, dans lesquels nous avons rencontré à la fois les personnes en charge de la mise en œuvre des PBUA, mais aussi des prescripteurs afin de recueillir leurs points de vue et leurs attentes par rapport aux programmes. Nous sommes appuyés sur une approche mixte, à la fois qualitative (réalisation d'entretiens semi-directifs) et quantitative (enquête par questionnaire un jour donné auprès des prescripteurs). Les deux premières parties de la thèse présentent les résultats de cette enquête menée sur le terrain : 1) La première partie est consacrée à la « **Mise en œuvre des programmes de bon usage des antibiotiques à l'hôpital : expériences et points de vue des effecteurs** ». La seconde partie « **Les programmes de bon usage des antibiotiques : points de vue et attentes des prescripteurs** », intègre l'expérience qu'en font les prescripteurs, ainsi que leurs opinions sur les interventions mises en œuvre dans leurs établissements.

Nous nous plaçons dans une approche globale d'aide à la décision, où les résultats et les connaissances apportées par notre projet permettront d'orienter les décideurs sur les mesures à privilégier dans le cadre des PBUA.

## Préambule

---

Ce préambule a pour objectif de décrire le contexte et les différentes étapes de la thèse. La chronologie en est présentée dans la figure 11 ci-dessous.

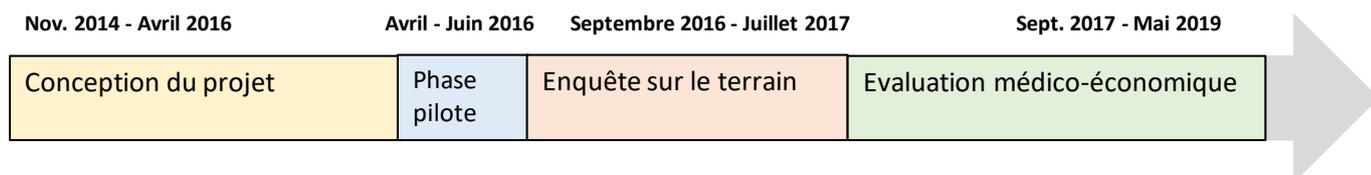


Figure 11 : Chronologie de la thèse

Compte tenu du peu d'informations dont nous disposons sur la déclinaison pratique des PBUA dans les hôpitaux en France, nous avons mené une enquête de terrain auprès d'un échantillon d'établissements hospitaliers français. Nous avons enquêté 27 hôpitaux ayant accepté de participer sur 35 initialement tirés au sort (taux de participation à 74%). Les établissements ont été sélectionnés parmi les 197 hôpitaux de plus de 300 lits secteur Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO), reportés dans la Statistique des Etablissements de Santé (SAE) en 2015. La liste des établissements et leur cartographie figure en annexe 1. Cette enquête a été menée sur 10 mois, entre Septembre à 2016 à juillet 2017. Une phase pilote a été conduite entre Avril et Juin 2016 afin de valider les outils de recueil de l'information (grille d'entretiens et questionnaires).

Cette enquête de terrain avait plusieurs objectifs :

1. **Etat des lieux de l'organisation et des activités** déclinées dans le cadre des PBUA afin d'identifier les stratégies mises en œuvre. Nous avons combiné des méthodes quantitatives et qualitatives, afin d'explorer des aspects difficilement appréhendables par simple questionnaire.
  - Partie quantitative : Questionnaire sur la structuration des PBUA, transmis au référent désigné du PBUA (décrit dans les méthodes ci-dessous, au point a);
  - Partie qualitative : entretiens semi-directifs menés avec les effecteurs des PBUA (méthodes, point b).

2. Recueillir les **opinions des prescripteurs** et évaluer leur **niveau d'adhésion** au PBUA (méthodes, point c).

Les méthodes :

- a) Questionnaire sur la structuration des PBUA : nous avons envoyé, en amont de la venue sur le terrain, un email au responsable désigné des PBUA afin que lui, et les autres membres impliqués (pharmacien, bactériologiste) complètent un questionnaire par voie électronique. Les questions ont été élaborées à partir de la littérature sur les éléments centraux des PBUA, édités par les sociétés savantes, européennes et américaines principalement, ainsi que les directives françaises. Ce questionnaire abordait plusieurs aspects :

- Organisationnels : le nombre de personnes impliquées dans le PBUA, les spécialités des intervenants, le temps dédié à ces activités ... ;
- Fonctionnels : les interventions organisées et la fréquence des interventions (par exemple, audit des prescriptions et retour direct aux prescripteurs), les modalités de dispensation du conseil antibiotique (au lit du malade, par téléphone...), les priorités établies par le référent l'équipes ... ;
- Structurels : les outils informatiques (alertes dans le logiciel de prescription), l'existence de la prescription informatisée, l'utilisation de tests diagnostiques rapides ....

L'intégralité des données issues de cette enquête en ligne sont présentées en Annexe 2. Elles n'ont pas donné lieu à une publication et ne seront pas détaillées dans les travaux qui suivent. Ces éléments descriptifs nous ont servi à dresser un contour des PBUA en France. Nous avons ensuite souhaité compléter ces informations, grâce à une approche qualitative, afin de recueillir l'expérience et les perceptions des effecteurs, sur leur rôle, leurs missions, leurs priorités, leurs enjeux, etc. rencontré sur le terrain les effecteurs : le ou les référent(s) en antibiothérapie – ou la personne qui dispensait des avis si distincts – le pharmacien et le microbiologiste, investis dans le PBUA.

- b) Entretiens semi-directifs : réalisé en face-à-face, individuellement, avec les membres des équipes en charge des PBUA : le ou les référent(s) en infectiologie, le pharmacien, le microbiologiste ...) pour comprendre la manière dont ils déclinaient de manière pratique ces programmes au sein de leur établissement, leurs priorités, les difficultés qu'ils

## **Mise en œuvre des programmes de bon usage des antibiotiques à l'hôpital : expérience et points de vue des effecteurs**

rencontraient dans le déploiement des interventions et les éléments facilitant qu'ils avaient identifiés; nous les avons également interrogés sur leurs interactions avec les autres personnes impliquées dans le programme de bon usage et leurs relations avec les prescripteurs. Ces aspects sont difficilement appréhendables par simple questionnaire et nous ont permis de mieux appréhender l'implantation concrète des PBUA dans les hôpitaux et les difficultés éventuelles.

- c) Enquête par questionnaire un jour donné : auprès de tous les prescripteurs présents, afin de mesurer de leur adhésion aux interventions. Le questionnaire est présenté en annexe 3. Les questions portaient sur leur aisance par rapport à la prescription des antibiotiques, sur les recours en cas de difficultés ou d'incertitude, sur l'usage des outils mis à leur disposition. Nous avons également cherché à déterminer les interventions qu'ils jugeaient le plus utile et celles qu'ils aimeraient voir développer dans leurs établissements.

Matériel recueilli :

Au total, nous aurons réalisé 81 entretiens avec des effecteurs du PBUA : 30 avec des référents, 23 avec des bactériologistes, 26 avec des pharmaciens, et 2 avec des infectiologues non référents (pouvant être amenés à dispenser des conseils en antibiothérapie). L'intégralité des entretiens n'a pas été analysée et cette partie n'a pas été valorisée au travers d'un article dans ce travail de thèse mais pourrait donner lieu à une future publication.

Nous avons également distribué 1963 questionnaires aux prescripteurs, et 920 ont été complétés.

La perspective croisée effecteurs/prescripteurs nous aura permis de confronter une organisation à l'expérience et aux attentes des prescripteurs, usagers des PBUA.

Cette partie sur le terrain nous a également permis de déterminer les grands axes d'intervention à évaluer dans l'analyse médico-économique, dans la mesure où elle nous a orienté vers des stratégies "acceptables" par les référents eux-mêmes, mais aussi par les cliniciens qui prescrivent les antibiotiques à l'hôpital.

## Partie 1 : Mise en œuvre des programmes de bon usage des antibiotiques à l'hôpital : expériences et points de vue des effecteurs

---

### 1. Résumé

En amont de notre enquête de terrain, nous avons réalisé une phase test dans 5 établissements, afin de valider les grilles d'entretien, le questionnaire en ligne sur la structuration du PBUA et le questionnaire à destination des prescripteurs. Pour construire ces outils, j'ai réalisé une revue de la littérature et échanger avec des experts. Ces outils ont été validés par les Professeurs LUCET, YAZDANPANAHAH et LESCURE, et testés en interne à l'hôpital Bichat, avant de démarrer la phase test.

Je me suis rendue ensuite dans 5 établissements sélectionnés en Ile-de-France, pour des raisons pratiques : trois CHU, un hôpital général public et un hôpital privé à but non lucratif participant au service public. J'y ai conduit des entretiens semi-directifs avec les effecteurs des PBUA ; dans l'article présenté ci-dessous, nous avons valorisé les résultats des entretiens consacrés aux « référents antibiotiques ». Dans 4 établissements sur 5, ce référent était un médecin spécialiste en maladie infectieuse et dans un établissement, ce rôle était partagé par un infectiologue et une microbiologiste, non médecin. J'ai donc conduit 6 entretiens avec les référents, d'une durée moyenne de 40 mns. Aucun référent n'a refusé de participer. La grille d'entretien se trouve en annexe 4.

L'objectif de cette partie était de comprendre, au-delà des informations standardisées que nous avons pu recueillir en amont sur l'organisation et les ressources du PBUA dans chaque établissement, comment les référents envisageaient leurs rôles et missions, et d'identifier les facteurs justifiant les stratégies et priorités choisies.

Les résultats ont montré que dans seulement trois des cinq établissements, le pharmacien était formellement considéré comme membre du PBUA de l'établissement ; le microbiologiste était impliqué dans tous les établissements. Les PBUA étaient organisés majoritairement autour de l'activité de conseil dispensé par le référent. Dans la majorité des cas, ce conseil était dispensé sur sollicitation par le prescripteur. Dans l'établissement où le conseil était dispensé soit par le médecin, soit par le microbiologiste, les avis portaient sur des

problématiques thérapeutiques, alors que dans les autres hôpitaux, le référent évoquait des conseils en infectiologie, au-delà de l'antibiothérapie.

Concernant leurs objectifs, les référents mettaient l'accent sur le développement des capacités des prescripteurs à prescrire de manière appropriée : par l'édition ou la mise à jour des recommandations sur la prise en charge des maladies infectieuses ou la gestion des antibiotiques, par des sessions éducatives (à destination des internes le plus souvent), ou en transmettant des informations et messages lors de visites au lit du malade, en échangeant avec le praticien en charge du patient. A l'inverse, les référents n'étaient pas convaincus de l'intérêt de mesures restrictives, et soulignaient tous que la responsabilité légale du patient incombait au praticien en charge du patient, et que toute décision médicale le concernant leur revenait ; les avis des référents n'étaient que « consultatifs ».

Les principales difficultés énoncées par les référents étaient le manque de ressources humaines - notamment du temps dédié aux activités de PBUA - ainsi que le manque d'outils informatiques, leur permettant notamment d'identifier les situations nécessitant une intervention, en combinant les informations de la pharmacie et de la microbiologie. De plus, ils étaient rarement en mesure de tracer leurs avis ou d'évaluer le volume de leur activité. Concernant les facteurs facilitants, les référents mettaient en avant les relations collégiales qu'ils entretiennent avec leurs collègues et une approche non autoritaire, créant un climat de confiance et de respect des prérogatives et compétences de chacun.

De ces entretiens avec les référents, nous avons conclu à une approche non coercitive et très peu interventionniste des PBUA. Les référents considéraient que leur rôle n'est pas de contrôler ou de revoir toutes les prescriptions d'antibiotiques, mais de rendre les prescripteurs plus autonomes et plus conscients de la problématique du mésusage des antibiotiques. Ainsi, les PBUA se résumaient souvent à un « service à la demande » et gagneraient peut-être à développer une approche plus interventionniste, avec des avis non sollicités sur la base des résultats microbiologiques ou pharmaceutiques, ou en systématisant des visites dans les services ou la participation aux staffs cliniques, pour aider aux cas infectieux.

Nous soulignons également dans ce travail la part importante du contexte culturel qui expliquerait en partie l'approche adaptée communément par les référents et les équipes de PBUA. En effet, la France se caractérise par une grande distance hiérarchique et une

## **Mise en œuvre des programmes de bon usage des antibiotiques à l'hôpital : expérience et points de vue des effecteurs**

répartition du pouvoir non égalitaire, ainsi que par un fort degré d'individualisme. Ces éléments expliquent en partie pourquoi les référents choisissent de ne pas interférer ou contraindre leurs collègues dans leurs décisions médicales, et favorisent une approche persuasive et collaborative.

Ce travail comporte néanmoins des limites : il est basé sur un faible échantillon de 6 entretiens, réalisés dans 5 établissements sélectionnés en Ile-de-France. De plus, le PBUA dans leur forme actuelle n'était pas en place depuis longtemps (moins de 2 ans pour 4/5 des établissements). Ainsi, les résultats ne sont pas représentatifs de la situation française.

Ce travail a donné lieu à une publication en 2018 dans *International Journal of Antimicrobial Agents* (N° 51, p.829-835) et à un poster présenté au 27ème European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), de Vienne qui s'est tenu en 2017.

## 2. Article

International Journal of Antimicrobial Agents 51 (2018) 829–835



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijantimicag](http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag)



### Experiences and perspectives of implementing antimicrobial stewardship in five French hospitals: a qualitative study

Anne Perozziello <sup>a,\*</sup>, Christelle Routelous <sup>b</sup>, Esmita Charani <sup>c</sup>, Alice Truel <sup>a</sup>, Gabriel Birgand <sup>d</sup>, Yazdan Yazdanpanah <sup>a,c</sup>, François-Xavier Lescure <sup>a,c</sup>, Jean-Christophe Lucet <sup>a,f</sup> the CEFECA Study Group <sup>2</sup>

<sup>a</sup> IAME, UMR 1137, DeSCID Team, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

<sup>b</sup> Institut du Management/EA 7348 MOS Management des organisations en santé, Ecole des hautes études en santé publique, EHESP, Rennes Sorbonne Paris Cité, Paris, France

<sup>c</sup> NIHR Health Protection Research Unit in Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection, Imperial College London, Department of Medicine, London, UK

<sup>d</sup> Health Protection Research Unit in Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Resistance, Imperial College London, London, UK

<sup>e</sup> Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat–Claude Bernard, AP-HP, Paris, France

<sup>f</sup> Unité d'Hygiène et de Lutte contre les Infections Nosocomiales (UHILIN), Hôpital Bichat–Claude Bernard, AP-HP, Paris, France



#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 13 September 2017

Accepted 6 January 2018

Editor: Dr Gabriel Levy Hara

##### Keywords:

Antimicrobial stewardship

Antibiotics

Antimicrobial resistance

Qualitative study

#### ABSTRACT

The aim of this study was to describe current antimicrobial stewardship programmes (ASPs) in France, both at policy level and at local implementation level, and to assess how ASP leaders (ASPL) worked and prioritised their activities. A qualitative study based on face-to-face semi-structured interviews with healthcare professionals responsible for ASPs across five French hospitals was conducted. Five infectious diseases specialists and one microbiologist were interviewed between April–June 2016. Stewards had dedicated time to perform ASP activities in two university-affiliated hospitals, whilst in the other hospitals (one university, one general and one semi-private), ASPLs had to balance these activities with clinical practice. Consequently, they had to adapt interventions according to their resources (IT or human). Responding to colleagues' consultation requests formed baseline work. Systematic and pro-active measures allowed for provision of unsolicited counselling, whilst direct counselling on wards required appropriate staffing. ASPLs aimed at increasing clinicians' ability to prescribe adequately and awareness of the unintended consequences of inappropriate use of antibiotics. Thus, persuasive, e.g. education, measures were preferred to coercive ones. ASPLs faced several challenges in implementing the ASP: overcoming physicians' or units' reluctance; and balancing the influence of medical hierarchy and professional boundaries. Beyond resources constraints, ASPLs' conceptions of their work, as well as contextual and cultural aspects, led them to adopt a persuasive and collaborative approach of counselling. This is the first qualitative study regarding ASPs in France exploring stewards' experiences and points of view.

© 2018 Elsevier B.V. and International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

#### 1. Introduction

The emergence of multidrug-resistant bacteria represents a major public health issue and is addressed by many organisations worldwide [1–4]. According to the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), drug-resistant bacteria cause two million illnesses and 23 000 deaths annually. Antibiotic resistance is, through the selection pressure mechanism, a consequence of misuse and overuse of antimicrobial agents. To tackle this problem, many international and national recommendations have promoted the implementation of antimicrobial stewardship programmes (ASPs) in hospitals over the last two decades [5–10]. In France, these programmes, when they exist, cover a broad range of organisations [11,12]. In the absence of financial support, each hospital is left to define its own ASP development and implementation.

\* Corresponding author. IAME, INSERM, DeSCID Team, UFR de médecine, Paris Diderot, Site Xavier Bichat, 16 rue Henri Huchard, Paris 75018, France.

E-mail address: [anne.perozziello@aphp.fr](mailto:anne.perozziello@aphp.fr) (A. Perozziello).

<sup>1</sup> Present address: IAME, INSERM, DeSCID Team, UFR de médecine, Paris Diderot, Site Xavier Bichat, 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France.

<sup>2</sup> The CEFECA Study Group included: Charles Burdet (INSERM U1137 Paris); Lidia Kardas (INSERM U1137, Paris); Raphaël Lepeule (Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil); Philippe Lesprit (Hôpital Foch, Suresnes); François l'Heriteau (CCLIN Paris Nord, Paris); Liem-Binh Luong Nguyen (Hôpital Bichat, AP-HP, Paris); Bruno Mourvillier (Hôpital Bichat, AP-HP, Paris); Laetitia Vaillant (Hôpital Bichat, AP-HP, Paris); and Jean-Ralph Zahar (Hôpital Avicenne, AP-HP, Bobigny).

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.01.002>

0924-8579/© 2018 Elsevier B.V. and International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

ASPs in France rely upon an antibiotics advisor: a practitioner trained in infectious diseases (ID) or in antibiotic treatment, working in close co-operation with pharmacists, microbiologists and infection control practitioners. Most of the time ASPs are led by ID specialists. Involvement of hospital microbiologists and pharmacists in clinical activities and in 'bedside care' is limited. Microbiologists and pharmacists provide advice in their fields of competence and have specific missions. If collaborating, they would form an ASP team. Institutional committees, such as the Anti-infection Agents Committee, are in charge of local antibiotic policy [10].

This study aimed to describe current ASPs in five French hospitals, both at policy level and at local implementation level, and to assess how healthcare professionals responsible for ASPs are prioritising their activities. The objective was to understand how the identified ASP leaders (ASPLs) perceived their work and duties in five healthcare facilities (HCFs) and to discern the factors that influence their strategies and priorities.

### 2. Methods

This study was part of a larger research project conducted in randomly selected French HCFs aimed at describing ASPs in France. To validate the study protocol, a test phase was carried out in a convenience sample of five HCFs, including three university-affiliated hospitals, one general public hospital and one semi-private hospital. All hospitals were located in Paris or its outskirts. ASPLs were the referring ASP physician or microbiology specialist formally appointed for the hospital. In each setting, ASP leaders were identified and were contacted; all agreed to participate. In April–June 2016, face-to-face semi-structured interviews were conducted with six identified stewards, including five ID physicians and one non-physician microbiologist. In one setting, ASP leadership was shared by an ID physician and a microbiologist.

All interviews were conducted by a researcher (AP) using a semi-structured interview guide, consisting of open-ended questions to explore participants' views and experiences of implementing the ASP, including their objectives and priorities, perceived barriers and facilitators to prescriber uptake, ASP results and prospects. The interview guide is found in the Supplementary material. All interviews were de-identified and transcribed verbatim. Interviews were analysed independently by AP and by a sociology lecturer (CR) using an iterative thematic approach [13,14] which resulted in the definition of themes and subthemes that yielded an analytic framework used to compare interviews.

Ethical approval was obtained from the Hôpitaux Universitaires-Paris Nord Val-de-Seine (HUPNVS) Ethical Committee, and all participants signed informed consent prior to the interviews.

### 3. Results

Participants' hospitals and ASP details are presented in Table 1. In all hospitals, the identified ASPL was an ID specialist, coupled with a microbiologist in one. In two hospitals stewards were full-time dedicated to ASP activities. The microbiology department was involved in ASP activities in all settings, whilst pharmacists were engaged in three hospitals. All hospitals had similar baseline interventions: guidelines on antimicrobial use and management of infectious diseases (local guidelines in four hospitals); clinical disease- or specialty-based protocols; and controls or restrictions on sensitive antibiotics, notably carbapenems, third-generation cephalosporins, linezolid or daptomycin. The hospitals all had a dedicated phone number for physicians to call the ASPL. They did not hold consultations after working hours, but on-call microbiologists usually took over and provided some advice in the absence

**Table 1**  
Characteristics of the five hospitals (H1–H5) and details of the antimicrobial stewardship programme (ASP)

	H1	H2	H3	H4	H5
No. of acute care beds	424	323	423	848	385
ASP organisation					
Existence of ASP (current form)	10 years	6 months	1 year	1.5 years	6 months
Stewards	1 ID specialist 1 bacteriologist	1 ID specialist	3 ID specialists (rotations)	1 ID specialist (senior) 1 resident	2 ID specialists (senior, rotations) 1 resident
Dedicated ASP time (full-time)	No	No	No	Yes	Yes
Microbiology involved <sup>a</sup>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Pharmacy involved <sup>a</sup>	Yes	No	Yes	No	Yes
ASP measures and interventions	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Dedicated ASP phone number or direct line	Yes	50% phone 50% bedside advice	Phone Beside consultations for complex cases	Bedside consultations (80%) Phone for simple questions (20%)	Bedside consultations (70%) Phone for simple questions
Mode of consultation	Phone (90%)	Controls of treatment re-assessment at Day 3	Case reviews based on laboratory results or alerts from pharmacy	Laboratory results (daily monitoring)	Laboratory results (daily monitoring) Alerts from pharmacy
Systematic counselling	Laboratory results (daily monitoring) Pharmacists' alerts	Alerts from microbiology and pharmacy	Yes—solicited consultations	Yes—routine ward rounds, solicited counselling and staff	Yes—solicited and unsolicited counselling and staff
ID on wards	No—or complex cases (ID specialist)	Yes—solicited consultations	Yes—solicited consultations		

ID, infectious diseases.

<sup>a</sup> Formally involved in the ASP team and active in ASP missions.

of the ASPL. Except in one hospital, the ASP in its current form started recently (Table 1). However, antibiotic counselling existed previously in the four other hospitals in a less formal configuration and with less developed interventions.

Interviews were conducted with six ASPLs, who had a median of 9.5 years of practice (range, 1–15 years). The interviews lasted on average 40 min (range, 28–62 min).

The interviews showed several main themes. Physicians' quotations are found in Table 2 [reference TX.X].

### 3.1. Baseline antimicrobial stewardship programme work: response to demands and systematic measures

ASPLs often lacked human resources as the programmes were financially self-supported, with three teams without dedicated time to ASP activities. Consequently, ASPLs had to adapt their activities accordingly and to prioritise their interventions [T1.1].

Response to solicited consultations from their colleagues from other specialties was described as the main part of participants' work. Being available and prompt in responding to their colleagues' demands were considered as a valuable asset, but ASPLs underlined their difficulties to respond to a growing demand, especially when they took on counselling besides their clinical work [T1.2].

ASPL members also developed systematic interventions, where counselling is initiated by the stewards, based on laboratory results (e.g. positive blood cultures or multidrug-resistant bacteria), alerts from pharmacists (e.g. control of antibiotic prescriptions or restricted antibiotics), or other measures such as systematic control of treatment re-assessment at Day 3. Using this information, ASPLs contacted prescribers to discuss the clinical situation and to offer their help to define treatment or diagnostic strategies. Stewards judged this approach as 'interventionist' as they provided counselling without physicians' request. When ASPLs did not have dedicated time, they gave priority to remote counselling to contact physicians, over the phone or with notes in medical files, whilst bedside consultations were restricted to complex cases. In the other two HCFs, where ASPLs were dedicated full-time to the ASP, they chose a more direct and transverse approach: they did rounds in wards, met with physicians, examined patients or joined staff meetings. They also had more time to provide 'bedside teaching' to junior doctors. This approach, based on routine counselling, helps to build co-operative habits between ASPLs and ward physicians.

### 3.2. Antimicrobial stewardship programme leaders' approach of counselling: empathic, collaborative and persuasive

Stewards focused more on increasing physicians' capacity to prescribe adequately than on restricting them in their practices. Participants pointed out that their role was not to control all antibiotic prescriptions: 'It's not my job to control all antibiotic prescriptions'. They did not want to be seen as the 'antibiotics police', inspecting their colleagues' practices: 'I can't verify all antibiotic prescriptions; we can focus on certain units but we must be careful not to discriminate or stigmatise people'.

ASPLs relied on educating and raising physicians' awareness of the importance of appropriate antimicrobial use and resistance mechanisms to foster new prescribing habits, especially among junior doctors. Every interaction was seen as an opportunity to transfer knowledge around clinical situations [T2.1]. ASPLs were convinced that discussion and direct observation are an essential component of junior doctors' training. Participating in staff meetings with clinicians provides opportunities to discuss directly with physicians, share experience and get the message across about appropriate use of antibiotics [T2.2].

Conversely, coercive measures were not regarded as a solution to promote appropriate antimicrobial use. In two hospitals,

prescription of several antibiotics was 'restricted' through software used to prescribe. However, ASPLs were convinced that physicians can 'get round' these restrictions [T2.3].

ASPLs tried to be understanding while providing counselling. For instance, when a prescriber disagreed with their advice or recommendations, rather than being authoritarian, ASPLs chose to discuss the situation with the ward clinician. Stewards preferred negotiation to confrontation [T3.1]. However, in order to maintain good relations with their colleagues, they admitted conceding non-compliant prescriptions in some cases so as not to compromise future requests [T3.2].

Stewards were cautious not to put physicians in a difficult or uncomfortable position. Instead, as clinicians themselves, they empathised: they understood physicians' anxiety, their willingness to provide appropriate care to their patients, and the inherent responsibility [T3.3].

Stewards' attitudes were also considered decisive for ASP interventions: they did not consider themselves as the 'experts' and the 'ones who know' [T4.1]. They respected their peers' work and clinical judgement: 'I'm not going to interfere in their work; at some point, you have to understand and trust them'.

### 3.3. Tailored interventions to adapt to units' and physicians' needs and expectations

Stewards adapted their interventions to units' context and organisation, often described by departments: medical, surgical and intensive care units (ICUs). They considered the medical environment of the patient when prioritising their interventions [T5.1]. For instance, in medical wards, physicians would have considered clinical aspects, requested complementary examinations, and would describe accurately the situation to the steward when asking for advice. Whilst in surgery wards, stewards preferred to go and examine the patient, or to discuss with the non-medical staff, as surgeons spend most of their time in the operating room and are not too comfortable with medical aspects of patient care. Stewards considered that usually there was no need to go to or focus on ICUs as physicians there were as knowledgeable and capable as them to deal with infectious situations. These wards were not a priority of ASP interventions: 'we are not going to progress by being picky with ID or ICU physicians, they are well-informed'.

One other asset of ASPLs' strategies was to adapt their responses to clinicians' demands. Their inputs varied according to what physicians expected from them. Three levels of involvement were identified.

- Help physicians in the decision-making process: ASPLs have specific knowledge in infectious diseases and microbiology. One of their roles was to help or to comfort clinicians in their decision, while promoting appropriate antibiotic use. This was the most frequent reason for physicians' calls. In those situations, prescribers seemed to easily follow stewards' recommendations as they conceded that ID specialists had more advanced knowledge regarding bacteriology and antibiotic properties [T5.2].
- Reduce physician's uncertainty: when they faced a complex case, ward physicians sought ID specialists' expertise to overcome their own limits or doubts. ASPLs' recommendations and guidance reassured the physician in charge. Stewards were not directly in charge of the patient so they could help the physician by giving an 'external' opinion. One way for ID specialists to respond to physicians' uncertainty was to engage their own responsibility in the decision, e.g. written recommendations in the patient's chart [T5.3].
- Delegation of responsibility: in some cases, prescribers delegated antibiotic prescribing and infectious situations

# Mise en œuvre des programmes de bon usage des antibiotiques à 'hôpital : expérience et points de vue des effecteurs

832

A. Perozziello et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 51 (2018) 829–835

**Table 2**  
Quotes from participants, by key themes

Key theme	Reference in paragraph	Quotes
Baseline antimicrobial stewardship (AS) work [T1]	Prioritising interventions and systematic measures	'I'm with the microbiology resident, who is dedicated to the counselling activity, and so we call in systematically all positive blood cultures, but also surgical sample collections, so it's mainly done over the phone. I sometimes go to the units for complex cases, but we try ... as I don't work full time for the counselling activity, I only have 2 or 3 hours a day, ... so we tend to provide advice over the phone rather than in person' 'Some days, it's complicated. For instance, I hold consultations on Friday afternoons, and it is a busy time for antibiotic counselling. I have calls from my colleagues during my consults'
	Because AS time was sometimes constrained, they favoured a 'quantitative' approach of counselling (T1.1) Combining counselling and clinical activity (T1.2)	'I give advice but it is difficult to follow up on the case, to go back 48h later to see if they still need help. I don't have the time to do that'
Teach rather than control [T2]	Every interaction is the opportunity to transfer or update knowledge Bedside teaching (T2.1) Staff meeting (T2.2)	'Every time I go to the wards to meet doctors, I explain why we choose this antibiotic; we don't just say: 'You have to prescribe vancomycin'. We constantly try to teach them, it's really bedside education'  'That's why I want to organise a staff meeting, because I'm sure that when you have several cases, we discuss them together, and over time we discuss similar clinical cases again and again, and after a while they understand and they change their prescribing habits'
	Coercive methods: physicians can get around restrictions (T2.3) In case of disagreement, stewards prefer negotiation to confrontation with the physician in charge (T3.1)	'I think it's more important to educate people. Because they will always find a way to prescribe what they want, to bypass the system. They need to understand why they shouldn't prescribe this antibiotic' 'I often discuss with the prescriber 'So, we have these options, it's up to you, you can start with that, and then do that, you choose'. And sometimes, I remind them that I'm not the one in charge of the patient, it's not my responsibility, so if they are concerned, they can start antibiotics, but I ask them to call me back after 48-72h to reassess the situation'
A comprehensive approach [T3]	When the situation is sensitive, they avoid conflicts in order to maintain good relations with the unit (T3.2) As clinician themselves, stewards understand the position their colleagues are in (T3.3)	'We don't argue, the idea is not to close off from the service. We know our limits, sometimes we try to talk it over but if we feel that they won't agree and the situation can worsen, instead of risking compromising our future collaboration, we give up, yes' 'Very often, a physician faces a patient who is not doing well, who has a fever, and he thinks of an infection, but he doesn't know exactly where the problem is, it takes him time to understand, he has no bacteriological results, the patient is fragile, he is old, and the physician really wants to treat him with antibiotics. And I understand, I was in this situation once, I do understand!'
	Non-authoritative (T4.1)	'It is important to respect our colleagues. I have met stewards who were commanding, but I think it's just ... counterproductive' 'I think that what helps, is that they see I'm available, I answer the phone, I come to the ward and look at the situation with them, and that I'm not categorical, I give them advice'
Stewards' attitudes [T4]	Need to adapt interventions to units' organisation and context (T5.1)	'We need to adapt to units. For instance, the patient's follow-up after I gave recommendations: when the patient is in a surgery unit, I come back every day to check on him, while if the patient is in a medical unit, where I know that the physicians are autonomous, I don't need to go back every day, because I know physicians won't like it and will find it intrusive, and there is no point to do so, so I only go and check on the patient every 3 or 4 days, or once a week to see if everything is ok. But really, we need to adapt to the patient's medical context for the follow-up' 'In medical wards, I don't need to go and see the patient; I know my colleagues would have examined the patient and they can explain the situation to me. My colleagues in surgical wards... I go see them'
	To help or comfort physicians in the decision-making process (T5.2)	'They (the wards physicians) expect us to tell them what are the appropriate antibiotics and dosage, and sometimes they don't even know what kind of antibiotics to use. When they have the laboratory results, they also ask sometimes what to do with them. Our job is also to remind them that a positive specimen should not automatically lead to a treatment' 'In many cases, they would have prescribed by themselves, but since I'm here, they call and ask for confirmation, sometimes because they have to deal with multidrug-resistant bacteria and they need an alternative treatment to carbapenem, or they may have questions about dosage. Usually, they think of an infection, they want to treat the patient, so they call either to validate with me the indication of the treatment or to discuss molecules, doses, the duration of the treatment'
Tailored responses to units' and physicians' demands and expectations [T5]	To address physicians' uncertainty: stewards engage their personal responsibility (T5.3)	'It is always easier to have an outside position, to give advice rather than to be the one in charge. When you're in charge of a patient, you're always concerned and you want him to get better. So, I think that it is a good thing that another physician gives an opinion, because we are less stressed, we don't feel this pressure... and there is less culpability because 'I performed the intervention, so the infection is my fault'. Of course, I'm also worried when I say: 'No, there is no need to treat the wound for now' but I have to put my responsibility on the line' 'Some surgical units delegate the choice of antibiotic, its duration, but we discuss with them when there are diagnostic issues'
	Delegation of antibiotic prescriptions and infectious diseases management (T5.4) Physicians' demands (T6.1)	'In some surgical units, we go and see the nurses that tell us which patients are currently being prescribed antibiotics. We do our rounds. Surgeons rely completely on us for antibiotics management' 'Physicians think they don't need our help to make a diagnosis but rather to adapt antibiotic treatments, its timing, and its regimen. But I think that we can also have an input, by examining patients, and proposing a differential diagnosis. In some units, physicians tell us 'No there is no need for you to examine the patient, if there are positive cultures, I'll call you' 'I consider we have an input when making diagnoses, but they (the ward physicians) don't realise it, and they don't think about calling us in this regard. They need us when they have specimen results, and they have to choose what drugs to prescribe' 'This unit, they only call when they have a bacteriological issue, because they are not comfortable, they are not sure, but they make few requests to discuss diagnostic strategies'
Antimicrobial stewardship programme limitations [T6]	Clinical jurisdiction The rule of on-inference prevails (T6.2)	'I don't interfere in their work. At some point, you have to trust your colleague the same way they trust you' 'We try not to be intrusive, I do counselling, I can even say: 'If I was you, I would do that', but I suggest, I don't give orders! It's important to keep some distance, and leave the final decision to the prescriber'
	Hierarchical influence	'We discuss a lot with residents, because they are the ones present on the ward, and the fellow or the attending, who was not there when we make our recommendations, does not agree with us, and so, the intern is going to follow his superior's opinion. I think this situation is quite frequent'
Junior doctors ultimately follow their supervisor's instructions (T6.3)	Lack of direct communication between stewards and attending physicians (T6.4)	'In 99% of the cases, we discuss with the residents. Not with the attending physicians (...). Afterwards, if the senior says: 'Don't listen to them', you can be sure that the intern is not going to listen to us! But in reverse, if he says 'Ask the AMS team, because they know best, you have to call them', then the interns will do it willingly' 'We give advice to the resident, who is going to agree (...). But his superior may have a different opinion, and then he changes the prescription. It happens when we did not talk to the attending directly'

management to the stewards. This was more frequent in surgery wards, where surgeons accepted to share medical care of their patients with other physicians. Delegation was a pragmatic solution that benefit both parties, improving patient care and optimising antibiotic prescribing. However, this was not a path all participants wanted to take as it requires time and results in blurred boundaries between physicians' and ASPLs' tasks and responsibilities [T5.4].

#### 3.4. Antimicrobial stewardship programme challenges

Several challenges were reported. ASPLs' interventions were driven by physicians' demands: they sought ID specialists' expertise and their updated knowledge to adapt antibiotic therapy to bacteriological results or the clinical situation, but less often to discuss diagnostic strategies [T6.1]. They were not always inclined to involve stewards in patient care. ASPLs wished they had been solicited more often for their clinical skills and knowledge and that they were not considered as 'antibiogram interpreters' or confused with microbiologists.

The physician in charge of patient care remains the person legally responsible for the patient. ASPLs had to respect clinical jurisdiction over the patient; they made advisory recommendations, but did not interfere with physicians' ultimate decisions regarding their patients [T6.2]: *'The physician in charge makes the choice, I only provide advice'*.

As a result, in all hospitals, ASPLs did not have access to certain units that did not solicit them and were not receptive to unsolicited advice. Moreover, the participants in this study did not report any strategies to overcome reluctance from individual physicians or from entire units.

Hierarchical influence was another main challenge inherent to ASP interventions. Prescribing habits are influenced by the practices of peers or superiors. ASPLs' recommendations sometimes competed with wards' practices or senior doctors' instructions [T6.3]. In case of discrepancies, stewards acknowledged junior doctors' difficulty to follow their advice, as it would mean to argue the decision of a superior. In their daily activity, stewards communicated mostly with junior doctors and residents, as they were the ones present in the ward and who wrote the prescriptions. Yet the lack of direct communication between senior doctors and ASPLs was considered as an obstacle, as they could not explain their opinion and justify why they had made such a recommendation [T6.4].

#### 4. Discussion

Previous studies have described ASP activities in French hospitals [11,12] but, to our knowledge, this is the first qualitative study regarding ASPs ever performed in France.

This work suggests that ASPLs had to adapt their interventions to the available resources, including human and information technology (IT) resources and time dedicated to counselling activity. Stewardship activities consisted mainly of ID physicians/stewards counselling colleagues about antibiotic use or infectious diseases management. Systematic advice based on microbiological results (bacteraemia) or pharmacists' controls depended on available IT resources and local collaborations. Despite ASPs being mandatory and endorsed by hospital authorities [15], the support of the hospital governance was somehow 'theoretical' and usually did not ensure appropriate human, financial and IT resources for ASP teams. Consequently, in the absence of a detailed regulatory framework and adequate resources, ASP organisation and activities were often non-formalised.

Beyond these constraints, ASPLs' conceptions of counselling led them to choose a persuasive and collaborative approach over a more restrictive one. ASPs were regarded as 'an advisory service' [16] as

opposed to a policing body. Participants did not describe their role as controlling or reviewing all antibiotic prescriptions. Conversely to what is described in the literature and suggested by international authorities [6,7,17,18], the ASPs in this sample included few restrictive measures, such as prior authorisation or expert approval, therapeutic substitution or automatic stop orders. Instead, ASP teams gave priority to educative strategies: formal educational sessions (essentially towards junior doctors) and informal knowledge transfer through interactions with prescribers. When ASPLs had dedicated time, they were able to provide bedside teaching. Observations and discussions with ID specialists represent an informal form of training for junior or less experienced doctors [19,20]. Educational strategies take time but are associated with higher acceptance and a long-term effect.

Several reasons may explain why ASPs in France are based on persuasive and collaborative approaches of counselling. (i) Lack of resources (IT and human resources) prevents considering restrictive measures, such as pre-authorisation or automatic stop orders. These restrictive interventions require computerised surveillance and stewards' availability to approve antimicrobial prescriptions. (ii) Cultural aspects: according to Hofstede's model of cultural dimensions, France has a high degree of power distance, indicating a high level of hierarchy and an unequally distributed power, as well as a high level of individualism [21]. In this context, collaboration between doctors seems less straightforward and physicians' clinical autonomy probably stronger. Restricting clinicians in their intentions and actions would go against this fundamental principle of medical practice and could be considered a hindrance to their work. Professional hierarchic differences would explain why, despite the lack of human resources and ID physicians/stewards' difficulties to achieve all ASP objectives, microbiologists' and pharmacists' involvement in antibiotics counselling and other ASP primary missions may be insufficient.

ASPLs also emphasised the necessity of building collegial relationships with ward clinicians. Several studies concluded that strategies based on delivering technical advice or disseminating guidelines were not sufficient to improve antibiotic prescribing behaviours. Conversely, investing in interprofessional relationships and effective collaboration were identified as a key process for ASPs and had a more sustainable impact [16,22,23]. ASPLs also adopted a non-confrontational attitude when providing advice, even when physicians disagreed with them. This non-judgemental attitude may create a 'safe environment' for physicians, and the quality of interactions is essential to ensure further requests from physicians [7]. Conversely, Goldstein et al mentioned the potential disastrous effect of authoritarian approaches or overruling of physicians' clinical judgement [24].

ASPLs believed that adapting their strategies to the local context increased the efficacy of their interventions and physicians' uptake. Cortoos et al underlined the need to differentiate between specialties when deploying ASP interventions, as prescribers were a heterogeneous population with different attitudes and expectations [25]. For instance, surgeons shared more easily decisions regarding patients' medical care. The absence of competition between surgeons' and ASPLs' qualifications and tasks makes this type of co-operation easier. Stewards considered ICU physicians more competent than in other units to manage antimicrobials and felt that their input would be more beneficial in other wards. In addition, ICU physicians may argue patients' illness severity to justify the use of broad-spectrum antibiotics.

The situation is more complex in medical units where physicians may refrain from involving ID specialists in patient care. Their reservations could be explained by: the overlap of medical knowledge and common training among medical specialties; the sense of ownership of clinical decision-making; the high specialisation of hospital physicians; and patients' specificities (co-morbidities,

severe conditions) [22,26,27]. Physicians frequently consider they can manage infectious diseases by themselves, especially ones within their own specialty, and sometimes fail to acknowledge the input of a specialist, especially regarding diagnostic issues.

This persuasive and 'non-constraining' approach of the ASP had its drawbacks, and ASPLs had to face several challenges: to balance the influence of medical hierarchy and professional boundaries, and to overcome physicians' and units' reluctance.

In hospitals, ASPLs had a role as consultants on antimicrobial treatments or infections, whilst ward physicians are medically and legally in charge of patients. Moreover, Oh explained that in teaching hospitals, the hierarchical structuring of care delivery forms another obstacle for consultants, as interns and residents receive orders from their superiors that they feel compelled to carry out [27]. Many studies described how hierarchical influence and prescribing etiquette weigh on junior and even more experienced doctors, leading them to adopt usual practices that could not be questioned by their colleagues [28–31]. Several authors [22,28,29] described the role of senior doctors in knowledge transfer in medicine and how antibiotic prescribing habits, among other things, are passing from seniors to juniors. This study questioned ASP strategies targeting interns and suggested the need to increase direct communication with attending physicians. ASP interventions could also consider addressing potentially outdated information or gaps in practising physicians' knowledge [32].

When confronted with reluctant units, participants did not develop strategies to overcome physicians' resistance. As sometimes newly implemented, ASPLs' priority was first to get physicians' uptake and confidence. Yet they need to develop solutions to overcome barriers. Several strategies could be considered, such as demonstrating positive outcomes in patients with appropriate antibiotic treatment [23,24,33]. A global policy regarding antibiotics at the hospital level, supported by administrative and medical heads, would also probably strengthen the ASPL's position and help to overcome units' reluctance. The intervention of a supralocal body may be necessary, such as antimicrobial committees, and the involvement of hospital authorities may be required [22,34].

Choosing to provide an incentive rather than a more restrictive approach had limitations, especially in overcoming physicians' lack of interest or unwillingness to conform to recommendations regarding antibiotic prescriptions. This may partly explain the high level of antibiotic consumption in French HCFs [35].

This study had several limitations: it was based on a small sample of hospitals ( $n=5$ ) and interviews ( $n=6$ ), which were not geographically representative of all settings. Furthermore, this study did not reflect the work and perceptions of all potential members of the ASP, such as microbiologists and pharmacists. This would explain why stewards reported few controls and restrictive measures, as these tasks usually fall to pharmacists. Future next work will explore all stewards' roles and perceptions in a larger sample of hospitals.

## 5. Conclusion

These findings highlight how ASPs had to adapt to organisational, structural and cultural contexts. The ASP consisted mainly of ID counselling activity rather than a stewardship programme, managed by a multidisciplinary team. ASPLs chose adaptive responses and a non-confrontational approach that would make interventions easier to implement and less subject to opposition from prescribers. ASP policy must be formally endorsed and supported by hospital administration to overcome acceptance barriers. The lack of appropriate human and IT resources also affects ASPLs' interventions and limits systematic measures. Current ASPs may not meet their goals aiming at decreasing antimicrobial resistance and use.

## Acknowledgments

The authors thank all of the interviewees for agreeing to participate to this study and for their time: Dr Hélène Chaussade; Dr Victoire de Lastours; Dr Frédéric Mecha ; Dr Françoise Jaureguy; Dr Marie Poupard; and Dr Cl emence Richaud.

**Funding:** This work was supported by the French Ministry of Health [Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), Programme de Recherche sur la Performance du Système des Soins–PREPS 2015]. EC and GB are a part of a project funded by the National Institute for Health Research (NIHR) Imperial Biomedical Research Centre and the NIHR Health Protection Research Unit in Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Resistance at Imperial College London [grant no. NIHR HPRU-2012-10047].

**Competing interests:** None declared.

**Ethical approval:** Ethical approval was obtained from the Hôpitaux Universitaires–Paris Nord Val-de-Seine (HUPNVS) Ethical Committee [no. 16–018].

## Appendix. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.01.002.

## References

- [1] World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. WHO; 2015.
- [2] Carlet J, Le Coz P. Together, let's save antibiotics: proposals of the special working group for keeping antibiotics effective. Paris: Ministère des Solidarit es et de la Santé; 2015.
- [3] European Commission. One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR); 2017.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. 2013. Atlanta: CDC; 2014.
- [5] Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 2016;62:e51–77.
- [6] Pollack LA, Srinivasan A. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. Clin Infect Dis 2014;59(Suppl. 3):S97–100.
- [7] Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2007;44:159–77.
- [8] European Centre for Disease Prevention and Control. Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans. Stockholm: ECDC; 2017.
- [9] Ministère des Affaires Sociales, de la Santé, et des Droits des Femmes. Direction générale de l'offre de soins. Instruction DGS/R11/DGOS/PF2/DGCS n  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; 2015.
- [10] Haute Autorité de Santé. Clinical practice guidelines: antibiotic therapy and prevention of bacterial resistance. Paris: HAS; 2008.
- [11] Le Coz P, Carlet J, Roblot F, Pulcini C. Human resources needed to perform antimicrobial stewardship teams' activities in French hospitals. Med Mal Infect 2016;46:200–6.
- [12] Perut V, Aum tre H, Pichard E, Patey O, Andre P, Welker Y, et al. Transversal infectious disease activity in French hospitals. Med Mal Infect 2017;47:50–7.
- [13] Fereday J, Muir-Cochrane E. Demonstrating rigor using thematic analysis: a hybrid approach of inductive and deductive coding and theme development. Int J Qual Methods 2006;5:80–92.
- [14] Guest GS, Namey EE, Mitchell ML. Collecting qualitative data: a field manual for applied research. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications; 2012.
- [15] Legifrance.gouv.fr. Décret n  2013-841 du 20 septembre 2013 modifiant les dispositions relatives à la commission médicale d'établissement et aux transformations des établissements publics de santé et à la politique du médicament dans les établissements de santé. Paris: Ministère des Solidarités et de la Santé; 2013.
- [16] Pakyz AL, Moczygemba LR, VanderWielen LM, Edmond MB, Stevens MP, Kuzel AJ. Facilitators and barriers to implementing antimicrobial stewardship strategies: results from a qualitative study. Am J Infect Control 2014;42:S257–63.
- [17] National Institute for Health and Care Excellence. Antimicrobial stewardship: quality standard. NICE; 2016.

## Mise en œuvre des programmes de bon usage des antibiotiques à 'hôpital : expérience et points de vue des effecteurs

- [18] National Quality Forum. National Quality Partners playbook: antibiotic stewardship in acute care. NQF: 2016.
- [19] Skodvin B, Aase K, Charani E, Holmes A, Smith I. An antimicrobial stewardship program initiative: a qualitative study on prescribing practices among hospital doctors. *Antimicrob Resist Infect Control* 2015;4:24.
- [20] Noble C, Brazil V, Teasdale T, Forbes M, Billett S. Developing junior doctors' prescribing practices through collaborative practice: sustaining and transforming the practice of communities. *J Interprof Care* 2017;31:263–72.
- [21] Deschepper R, Grigoryan L, Lundborg CS, Hofstede G, Cohen J, Kelen GV, et al. Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe? *BMC Health Serv Res* 2008;8:123.
- [22] Broom J, Broom A, Plage S, Adams K, Post JJ. Barriers to uptake of antimicrobial advice in a UK hospital: a qualitative study. *J Hosp Infect* 2016;93:418–22.
- [23] Jeffs L, Thampi N, Maione M, Steinberg M, Morris AM, Bell CM. A qualitative analysis of implementation of antimicrobial stewardship at 3 academic hospitals: understanding the key influences on success. *Can J Hosp Pharm* 2015;68:395–400.
- [24] Goldstein EJ, Goff DA, Reeve W, Naumovski S, Epton E, Zenilman J, et al. Approaches to modifying the behavior of clinicians who are noncompliant with Antimicrobial Stewardship Program guidelines. *Clin Infect Dis* 2016; 63:532–8.
- [25] Cortoos PJ, De Witte K, Peetermans WE, Simoons S, Laekeman G. Opposing expectations and suboptimal use of a local antibiotic hospital guideline: a qualitative study. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:189–95.
- [26] Pavese P, Sellier E, Laborde L, Gennai S, Stahl JP, François P. Requesting physicians' experiences regarding infectious disease consultations. *BMC Infect Dis* 2011;11:62.
- [27] Oh H. Hospital consultations and jurisdiction over patients: consequences for the medical profession. *Social Health Illn* 2014;36:580–95.
- [28] Charani E, Castro-Sanchez E, Sevdalis N, Kyriatsis Y, Drumright L, Shah N, et al. Understanding the determinants of antimicrobial prescribing within hospitals: the role of 'prescribing etiquette'. *Clin Infect Dis* 2013;57:188–96.
- [29] Lewis PJ, Tully MP. Uncomfortable prescribing decisions in hospitals: the impact of teamwork. *J R Soc Med* 2009;102:481–8.
- [30] Livorsi D, Comer A, Matthias MS, Perencevich EN, Bair MJ. Factors influencing antibiotic-prescribing decisions among inpatient physicians: a qualitative investigation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:1065–72.
- [31] Broom A, Broom J, Kirby E. Cultures of resistance? A Bourdieusian analysis of doctors' antibiotic prescribing. *Soc Sci Med* 2014;110:81–8.
- [32] Pereira NR, Castro-Sanchez E, Nathwani D. How can multi-professional education support better stewardship? *Infect Dis Rep* 2017;9:6917.
- [33] Goff DA, Kullar R, Bauer KA, File TM Jr. Eight habits of highly effective antimicrobial stewardship programs to meet the Joint Commission Standards for Hospitals. *Clin Infect Dis* 2017;64:1134–9.
- [34] Dyar OJ, Tehano G, Pulcini C. Managing responsible antimicrobial use: perspectives across the healthcare system. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:441–7.
- [35] European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of antimicrobial consumption. Stockholm: ECDC; 2017.

## Partie 2 : Les programmes de bon usage des antibiotiques : points de vue et attentes des prescripteurs

---

### **1. Résumé**

Le second objectif de notre enquête de terrain était de connaître le point de vue des prescripteurs sur les PBUA mis en place dans leur établissement.

#### *Méthode*

Par l'intermédiaire des équipes d'hygiène de chaque établissement, nous avons organisé une enquête un jour donné. Je me suis rendue sur place, accompagnée d'une attachée de recherche clinique, pour distribuer un questionnaire papier à tous les prescripteurs présents - y compris les internes. Le questionnaire est présenté en annexe 3. Les questions portaient sur leurs pratiques concernant la prescription des antibiotiques et leur recours au PBUA. Nous leur avons également demandé d'évaluer, sur une échelle de type Likert dans un intervalle de 1 (pas du tout d'accord) à 7 (tout à fait d'accord), l'utilité des différentes composantes du PBUA. Enfin, nous les avons interrogés sur les éléments qu'ils souhaitaient voir développer dans leur établissement. Sur les 1963 questionnaires distribués, 920 ont été complétés (46,9% de taux de réponse).

Sur les mesures et les outils existants, nous avons comparé, par établissement, les réponses des prescripteurs et les informations rapportées par l'équipe locale en charge du PBUA (questionnaire en ligne sur l'organisation et la structuration du programme, détails des réponses en Annexe 2). Nous avons pu déterminer un pourcentage de concordance entre leurs réponses respectives, ainsi que les mesures et interventions les mieux identifiées par les prescripteurs. J'ai réalisé l'intégralité des analyses statistiques en utilisant le logiciel SAS® version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

#### *Résultats*

Tous les établissements enquêtés avaient un PBUA et un responsable identifié. Un référent en antibiothérapie était également présent dans tous les hôpitaux (77,8% étaient infectiologues), et 70% d'entre eux avaient du temps dédié pour cette activité. Dans 81,5% des établissements, une équipe (un pharmacien et un microbiologiste en plus du référent)

## **Les programmes de bon usage des antibiotiques : points de vue et attentes des prescripteurs**

était constituée pour la mise en œuvre du programme de bon usage. Les trois-quarts des prescripteurs avaient connaissance du PBUA (76,1%), mais 93,3% identifiaient correctement le référent antibiotiques et sa présence était considérée comme un élément central du programme ; ils identifiaient moins les autres membres, notamment le pharmacien (29,6%).

En accord avec notre travail qualitatif précédent, les actions rapportées par les effecteurs des PBUA étaient peu interventionnistes et plutôt persuasives : guide pour l'antibiothérapie (88,9% des hôpitaux), journée de formation pour les internes et nouveaux arrivants (88,9%), alertes pour la réévaluation des traitements à J2-J3 (77,8%). Paradoxalement, les prescripteurs ont rapporté des mesures restrictives, alors qu'elles n'étaient en réalité que peu déployées dans les hôpitaux, comme les champs obligatoires dans le logiciel de prescription : 60,5% des prescripteurs ont mentionné l'indication clinique obligatoire et 46,9% la durée de traitement obligatoire, alors que ces mesures n'étaient rapportées que dans 11,1% des établissements. En revanche, près d'un établissement sur deux (48,1%) rapportait l'arrêt automatique des prescriptions d'antibiotiques à J2-J3 (nécessitant une re prescription du clinicien si un besoin) et validation nécessaire par le référent pour la prescription de certains antibiotiques, alors que seuls 31,1% 24,1% des prescripteurs respectivement identifiaient ces mesures.

La discordance la plus importante que nous avons pu souligner avec ce travail est que les mesures jugées les plus utiles par les prescripteurs sont peu mises en œuvre dans les hôpitaux. Ainsi, 74% des répondants étaient d'accord sur l'utilité des sessions de formation et d'information sur les antibiotiques et 70% approuvaient la participation du référent au staff clinique. Alors que ces mesures étaient implantées respectivement dans 33,3% et 29,6% des hôpitaux. De manière générale, les prescripteurs étaient plus favorables aux mesures éducatives et persuasives que restrictives.

Bien que cette mesure soit recommandée par les instances et ait fait preuve de son efficacité, les audits de prescriptions avec retour aux cliniciens étaient rarement organisés dans les établissements enquêtés (44,4%). Par ailleurs, cette mesure n'était jugée utile que par 36,6% des prescripteurs. Une explication serait que l'absence de retour après les audits rend la mesure contraignante, et ne constitue pas une aide à l'amélioration des pratiques.

Ce travail bien qu'original et informatif, comporte des limites : les résultats ne sont pas représentatifs de la situation française car nous avons inclus uniquement des hôpitaux avec

## **Les programmes de bon usage des antibiotiques : points de vue et attentes des prescripteurs**

plus de 300 lits MCO, avec des PBUA généralisés, mieux dotés et/ou mieux structurés. Il peut exister certains biais également : les informations sur la structuration des PBUA sont déclaratives, obtenues via le questionnaire en ligne transmis au référent désigné. Enfin, la participation des prescripteurs à l'enquête un jour donné était volontaire ; les personnes moins concernées ou opposées au PBUA auraient pu faire le choix de ne pas participer.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans le *Journal of Antimicrobial Therapy* en juin 2019, d'un poster à l'European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) qui s'est tenu à Madrid en 2018 et d'un poster aux Journées Nationales de l'Infectiologie (JNI) qui se sont déroulées du 05 au 07 Juin 2019 à Lyon.

## 2. Article

J Antimicrob Chemother  
doi:10.1093/jac/dkz179

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

# Prescribers' experience and opinions on antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a French nationwide survey

A. Perozziello<sup>1\*</sup>, F. X. Lescure<sup>1,2</sup>, A. Truel<sup>1</sup>, C. Routelous<sup>3</sup>, L. Vaillant<sup>4</sup>, Y. Yazdanpanah<sup>1,2</sup> and J. C. Lucet<sup>1,4</sup>  
on behalf of the CEFECA study group†

<sup>1</sup>IAME, UMR 1137, DeSCID team, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; <sup>2</sup>Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris, France; <sup>3</sup>Institut du Management/EA 7348 MOS Management des organisations en santé, Ecole des hautes études en santé publique, EHESP, Rennes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; <sup>4</sup>UHLIN, Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris, France

\*Corresponding author. IAME UMR 1137, DeSCID team, Université Paris Diderot, Faculté de Médecine Xavier Bichat, 16 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, France. E-mail: anne.perozziello@aphp.fr

†Members of the CEFECA study group are listed in the Acknowledgements.

Received 11 July 2018; returned 26 November 2018; revised 19 March 2019; accepted 4 April 2019

**Objectives:** To assess prescribers' experiences and opinions regarding antimicrobial stewardship programme (ASP) activities.

**Methods:** A cross-sectional paper-based survey was conducted among prescribers in 27 out of 35 randomly selected large hospitals in France.

**Results:** All 27 investigated hospitals (20 non-university public, 4 university-affiliated and 3 private hospitals) had an ASP and an appointed antibiotic advisor (AA), with a median of 0.9 full-time equivalents per 1000 acute-care beds (IQR 0–1.4). Of the 1963 distributed questionnaires, 920 were completed (46.9%). Respondents were mainly attending physicians (658/918, 71.7%) and medical specialists (532/868, 61.3%). Prescribers identified two main ASP objectives: to limit the spread of resistance (710/913, 77.8%) and to improve patient care and prognosis (695/913, 76.1%). The presence of an AA constituted a core element of ASP (96.2% agreement between answers of ASP leader and respondents). Respondents acknowledged an AA's usefulness especially on therapeutic issues, i.e. choosing appropriate antibiotic (agreement 84.7%) or adapting treatment (89.6%), but less so on diagnostic issues (31.4%). Very few respondents reported unsolicited counselling and post-prescription controls. Three-quarters of prescribers identified local guidelines (692/918, 75.4%). Prescribers did not approve of measures counteracting their autonomy, i.e. automatic stop orders (agreement 23.4%) or pre-approval by AAs (28.8%). They agreed more with educational interventions (73.0%) and clinical staff meetings (70.0%).

**Conclusions:** Prescribers perceived ASP mainly through its 'on-demand' counselling activities. They preferred measures that did not challenge their clinical autonomy. High levels of antibiotic consumption in French hospitals bring into question the effectiveness of such an approach. However, limited ASP staffing and resources may preclude extended activities.

## Introduction

The incidence of MDR organisms has become a major public health issue. Antibiotic resistance is essentially the consequence of misuse or overuse of antimicrobial agents through the selection pressure mechanism.<sup>1</sup> Antimicrobial resistance is associated with increased patient morbidity, mortality and healthcare costs.<sup>2</sup> Antimicrobial stewardship programmes (ASPs) have been developed to optimize appropriate antibiotic use while tackling the adverse effects of overuse. In France, actions to promote appropriate antibiotic use in hospitals started in 2002. Since 2013, hospitals

have had to designate an antibiotic advisor (AA), working alongside a multidisciplinary ASP team, ideally including infectious diseases (ID) specialists, pharmacists and microbiologists.<sup>3,4</sup> There are expert recommendations but no legal framework about expected ASP activities nor dedicated financial support.<sup>5–7</sup>

ASP goals are to promote the responsible use of antibiotics, together with the best diagnosis and treatment of infected patients. Both goals cannot be achieved without the adherence and involvement of ward physicians. In this study, we aimed to elicit prescribers' familiarity with their local ASP, in order to assess their opinions

Perozziello et al.

and preferences regarding ASP strategies and tools, as well as their beliefs on ASP usefulness.

## Methods

The cost-effectiveness of antibiotic counselling in hospitals (CEFCECA) study randomly selected 35 healthcare facilities (HCFs) among the 197 French HCFs with more than 300 acute-care beds. Twenty-seven HCFs agreed to participate and were included. Their characteristics were representative of those of national settings (proportions of private/public and university hospitals). Hospitals were contacted through their infection control team, who provided the name of the ASP team leader. ASP details (resources, actions, tools etc.) were obtained through an online survey completed by ASP leaders.

A cross-sectional survey among prescribers in these facilities was conducted between September 2016 and July 2017; a paper-based questionnaire was given out to all prescribers working on the day of the survey, including residents (see [Supplementary data](#) available at [JAC Online](#) for the questionnaire). To increase comparability between hospitals we excluded paediatric units, which are not present in all settings.

The questionnaire was developed based on literature on ASP interventions and discussions with specialists in ID and infection control.<sup>8-12</sup> The questionnaire assessed prescribers' current practices regarding antibiotic prescribing, their familiarity with the ASP in place in their hospital and their opinions on ASP interventions and tools. The survey consisted of yes/no or multiple-choice questions; opinions were measured using a seven-point Likert scale, which is used to represent respondents' attitudes to a topic (1=strongly disagree to 7=strongly agree).<sup>13</sup> We considered that a grade of six or seven reflected agreement.

Descriptive statistics were used to describe baseline hospital and respondent characteristics. Comparisons between different categories of respondents were performed with  $\chi^2$  or Fisher tests, as appropriate. We also compared answers from respondents and ASP teams regarding the programme and interventions. We considered their responses to be concordant when a prescriber adequately identified an intervention reported as existing by an ASP member, and when both prescribers and ASP members reported an intervention as non-existent. We calculated an overall concordance percentage based on consistent responses ([Table S1](#)).

The CEFCECA project (Clinical trial NCT02814877) was approved by the Ethics Committee of the HUPNVS (CEERB Paris Nord, 16-018).

## Results

All 27 participating HCFs had a programme to ensure appropriate antibiotic use and an identified ASP team leader (66.7% were ID physicians). An AA, counselling on antimicrobial therapy, was present in all settings (77.8% were ID physicians), with a median dedicated time of 0.9 full-time equivalents (FTEs) per 1000 acute-care beds (IQR 0–1.4); a multidisciplinary ASP team existed in 22 hospitals (81.5%). Counselling activity, consisting of providing advice to prescribers regarding antibiotic and ID management, was available at physicians' request in all settings. Unsolicited advice, i.e. advice not requested by prescribers—based on microbiology, pharmacy controls or systematic ward rounds—was reported in 18 hospitals (66.7%) ([Table 1](#)).

Of the 1963 questionnaires handed out to prescribers, 920 were completed (response rate 46.9%). Two questionnaires were excluded because of the medical speciality of the respondents, so 918 questionnaires were analysed. Respondent characteristics are presented in [Table 1](#). They were mainly senior physicians (71.7%) and most commonly worked in the area of medicine (62.4%).

**Table 1.** Characteristics of healthcare facilities and respondents

Healthcare facilities and ASP characteristics (N=27)	Value
Hospital categories, n (%)	
non-university public hospital	20 (74.1)
university-affiliated hospital	4 (14.8)
private and semi-private	3 (11.1)
ASP characteristics, n (%)	
programme to promote appropriate antibiotic use	27 (100.0)
designated ASP leader	27 (100.0)
ASP team leader is an ID physician	18 (66.7)
years of ASP existence (current form), median (IQR)	4.00 (3–5)
AA appointed for the hospital	27 (100.0)
AA is an ID physician	21 (77.8)
dedicated time to perform ASP missions	19 (70.4)
ASP team working with the AA	22 (81.5)
unsolicited counselling activity	18 (66.7)
dedicated AA time, FTEs per 1000 acute-care beds, median (IQR)	0.9 (0–1.4)
Respondent characteristics (N=918)	
age, median (IQR)	38 (30–49)
male gender, n (%)	443 (48.3)
professional status, n (%)	
senior physician	658 (71.7)
resident <sup>a</sup>	244 (26.6)
midwife	16 (1.7)
medical speciality (physicians and residents) <sup>b</sup>	
medicine	532 (62.4)
surgeon	142 (16.7)
anaesthetist or ICU physician	104 (12.2)
emergency department physician	74 (8.7)
hospital categories	
non-university public hospital	689 (75.1)
university-affiliated hospital	161 (17.5)
private and semi-private	68 (7.4)
hospital departments <sup>c</sup>	
medical specialties <sup>d</sup>	322 (35.2)
surgery <sup>e</sup>	205 (22.4)
ICU	107 (11.7)
emergency department	93 (10.2)
internal—general medicine	83 (9.1)
geriatrics	72 (7.9)
rehabilitation and long-term units	7 (0.8)
other <sup>f</sup>	26 (2.8)

<sup>a</sup>Including those performing the same job as residents.

<sup>b</sup>Respondents=852; 41 residents and 9 senior physicians did not answer the question. Midwives were not concerned (n=16).

<sup>c</sup>Respondents=915; 3 missing answers.

<sup>d</sup>Cardiology, nephrology, infectious diseases, dermatology, endocrinology and so on.

<sup>e</sup>Including gynaecology and obstetrics.

<sup>f</sup>Including anaesthesiologists (working in operating rooms).

### Prescribing habits

Nearly one-third (211/652) of the senior physicians felt confident in managing infectious situations and antibiotics, while the proportion was much lower in residents (20/240, 8.3%). However, >80%

**Table 2.** Prescribers' responses regarding resources to manage antibiotics and infectious situations, according to status and medical speciality

	All (N=916)	Senior (N=658)	Junior (N=242)	P value <sup>a</sup>	Medicine (N=604)	Surgery (N=142)	P value <sup>b</sup>	ICU (N=104) <sup>c</sup>	P value <sup>d</sup>
When I have a question regarding antibiotics or ID management, I refer to, n (%) <sup>e</sup>									
AA	656 (71.6)	515 (78.3)	141 (58.3)	<0.001	461 (76.3)	98 (69.0)	0.071	68 (65.4)	0.018
microbiologist	218 (23.8)	197 (29.9)	19 (7.9)	<0.001	129 (21.4)	37 (26.1)	0.226	39 (37.5)	<0.001
colleague	203 (22.2)	161 (24.5)	42 (17.4)	0.036	133 (22.0)	17 (12.0)	0.007	39 (37.5)	0.001
superior	165 (18.0)	30 (4.6)	135 (55.8)	<0.001	105 (17.4)	15 (10.6)	0.046	13 (12.5)	0.217
ICU physician or anaesthetist	63 (6.9)	51 (7.8)	12 (5.0)	0.169	28 (4.6)	25 (17.6)	<0.001	9 (8.7)	0.089
ID physician (non-advisor)	69 (7.5)	52 (7.9)	17 (7.0)	0.727	48 (7.9)	14 (9.9)	0.458	2 (1.9)	0.022 <sup>f</sup>
pharmacists	10 (1.1)	9 (1.4)	0 (0.0)	0.071 <sup>f</sup>	6 (1.0)	3 (2.1)	0.384 <sup>f</sup>	0 (0.0)	0.600 <sup>f</sup>
An AA is available in my hospital to help with antibiotics or ID management, n (%)									
yes	852 (93.3)	636 (96.9)	213 (88.0)	<0.001	575 (95.2)	136 (96.5)	0.437	96 (93.2)	0.570
Local guidelines and protocols are available in my hospital, n (%)									
yes	692 (75.6)	531 (80.7)	156 (64.5)	<0.001	477 (78.7)	100 (70.9)	0.134	79 (76.7)	0.335

<sup>a</sup>P value for the comparison between junior and senior doctors.

<sup>b</sup>P value for the comparison between surgeons and medical physicians.

<sup>c</sup>Including anaesthetists.

<sup>d</sup>P value for the comparison between ICU and medical physicians.

<sup>e</sup>More than one answer possible.

<sup>f</sup>Fisher's exact test.

of respondents (736/906) admitted that their knowledge on management of antibiotic agents could be strengthened. Among the factors influencing their prescribing decisions, advice from AAs was the second most frequent answer (729/902, 80.8%) after the patient's clinical condition (815/913, 89.3%). Prescribers relied more often on guidelines provided by their academic medical societies (694/905, 76.7%) than on local guidelines (557/905, 61.5%). Around half of the prescribers (471/911, 51.7%) considered the impact on resistance when prescribing antibiotics.

### ASP goals and members

Around three-quarters (696/915, 76.1%) of the respondents knew there was a programme to promote appropriate use of antimicrobials in their hospital. They identified two main objectives of the programme: to limit the spread of resistance in the hospital (710/913, 77.8%) and to improve care and prognosis of infected patients (695/913, 76.1%). Nevertheless, only 36.0% (329/913) of the respondents considered that the ASP aimed to avoid resistance development in their patients. Respondents (n=908) identified ID physicians (n=743, 81.8%) and microbiologists (n=559, 61.6%) as ASP members and, to a lesser extent, infection control specialists (n=301, 33.1%) and pharmacists (n=269, 29.6%). The contact person for questions regarding antibiotic or ID management (Table 2) was the AA (71.2%), a microbiologist (23.8%) or their colleagues (22.2%). Junior doctors most frequently consulted their seniors (55.8%) and were less aware of the availability of an AA than senior doctors (88.0% versus 96.9%). Surgeons solicited advice from ICU physicians and anaesthetists more often than medical physicians did (17.6% versus 4.6%); ICU physicians also tended to turn to their own colleagues (37.5%) or to microbiologists (37.5%) for advice.

### ASP core elements: local guidelines and the AA

Table 3 presents ASP details as described by team members and identified by respondents. Local guidelines were largely (88.9%) available in the surveyed hospitals and reported by prescribers (75.4%). Prescribers reported using them frequently (227/669, 33.9%) or occasionally (n=294, 43.9%). Prescribers mainly used guidelines to manage infectious situations outside their expertise (503/650, 77.4%) or to adapt the treatment in case of allergy or resistance (329/650, 50.6%). Prescribers rarely reported difficulties in following guidelines: 20.9% (133/635) considered they were not appropriate for specific clinical situations such as allergy or renal failure, and 14.8% (n=94) that they were not adapted to their patient's clinical condition.

Prescribers identified the appointed AA (93.3%) (Table 3). They considered the AA as a core element of the ASP (809/841, 96.2%) and solicited their advice (834/913, 91.3%), often for 48.2% of them (402/834). They requested the AA's help to manage infectious situations outside their expertise (550/838, 65.6%) and to adapt the treatment based on bacteriological results (426/838, 50.8%). Few respondents (72/838, 8.6%) solicited the AA's advice for diagnostic issues. Ninety-six percent of prescribers (787/820) reported that advice from the AA was given in response to their request, meaning they rarely reported unsolicited counselling, contrasting with ASP team leader assertions (Table 1). Most prescribers (517/832, 62.1%) did not have difficulties in following the AA's advice, yet the patient's clinical condition (n=98, 11.8%) and the complexity of the suggested treatment course (n=91, 10.9%) could be an obstacle to following the AA's advice. Residents (71/207, 34.3%) found it difficult to apply the AA's recommendations when they were not in line with instructions from their superiors.

**Table 3.** Correlation between prescribers' answers and ASP teams' statements on ASP organization and interventions

ASP members and interventions (N)*	Reported existing <sup>a</sup> [n hospitals (%)]	Identified by prescribers <sup>b</sup> [n (%)]	Overall concordance <sup>c</sup> [n (%)]
AA advisor			
an AA provides counselling (N=913)	27 (100.0)	852 (93.3)	852 (93.3)
most advice is given over the phone (N=826)	14 (51.8)	598 (72.4)	517 (62.6)
ASP members			
an ID physician is involved in ASP activities (N=908)	21 (77.8)	743 (81.8)	711 (78.3)
a microbiologist is involved in ASP activities (N=908)	17 (63.0)	559 (61.6)	511 (56.3)
a pharmacist is involved in ASP activities (N=908)	20 (74.1)	269 (29.6)	405 (44.6)
an intensivist is involved in ASP activities (N=908)	9 (33.3)	270 (29.7)	578 (63.7)
an infection control specialist is involved in ASP activities (N=908)	14 (51.9)	301 (33.1)	455 (50.1)
Interventions			
local guidelines (N=918)	24 (88.9)	692 (75.4)	692 (75.4)
alert on treatment reassessment at day 2–3 (N=669)	21 (77.8)	417 (62.3)	454 (67.9)
alert on treatment duration (N=669)	2 (7.4)	122 (18.2)	557 (83.3)
mandatory clinical indication field on the prescription form (N=742)	3 (11.1)	449 (60.5)	340 (45.8)
mandatory duration field on the prescription form (N=742)	3 (11.1)	348 (46.9)	395 (53.2)
mandatory treatment reassessment—automatic stop order (N=742)	13 (48.1)	231 (31.1)	395 (53.2)
required approval from the AA (N=742)	13 (48.1)	179 (24.1)	370 (49.9)
advice on treatment provided on bacteriological results (N=430)	14 (51.9)	128 (29.8)	222 (51.6)
introduction of ASP and local antibiotic policy to junior and new doctors (N=430)	24 (88.9)	207 (48.1)	225 (52.3)
training sessions on antibiotic and ID management (N=430)	9 (33.3)	74 (17.2)	287 (66.7)
audits on prescription with feedback to prescribers (N=430)	12 (44.4)	56 (13.0)	233 (54.2)
clinical staff meetings for ID cases (N=430)	8 (29.6)	91 (21.2)	216 (50.2)
specialty-based protocols (N=430)	10 (37.0)	144 (33.5)	222 (51.6)
information to prescribers regarding antibiotic consumption (N=906)	15 (55.6)	391 (43.2)	411 (45.4)
antibiotic consumption in their ward (N=898)	7 (25.9)	315 (35.1)	423 (47.1)
information to prescribers regarding bacterial resistance (N=901)	14 (51.9)	441 (48.9)	502 (55.7)

\*Frequency (N) did not include respondents who answered 'I don't know' to the proposition.

<sup>a</sup>According to ASP members.

<sup>b</sup>According to respondents.

<sup>c</sup>Overall concordance: consistent responses between prescribers and ASP teams/total number of respondents (prescribers).

### Other ASP interventions

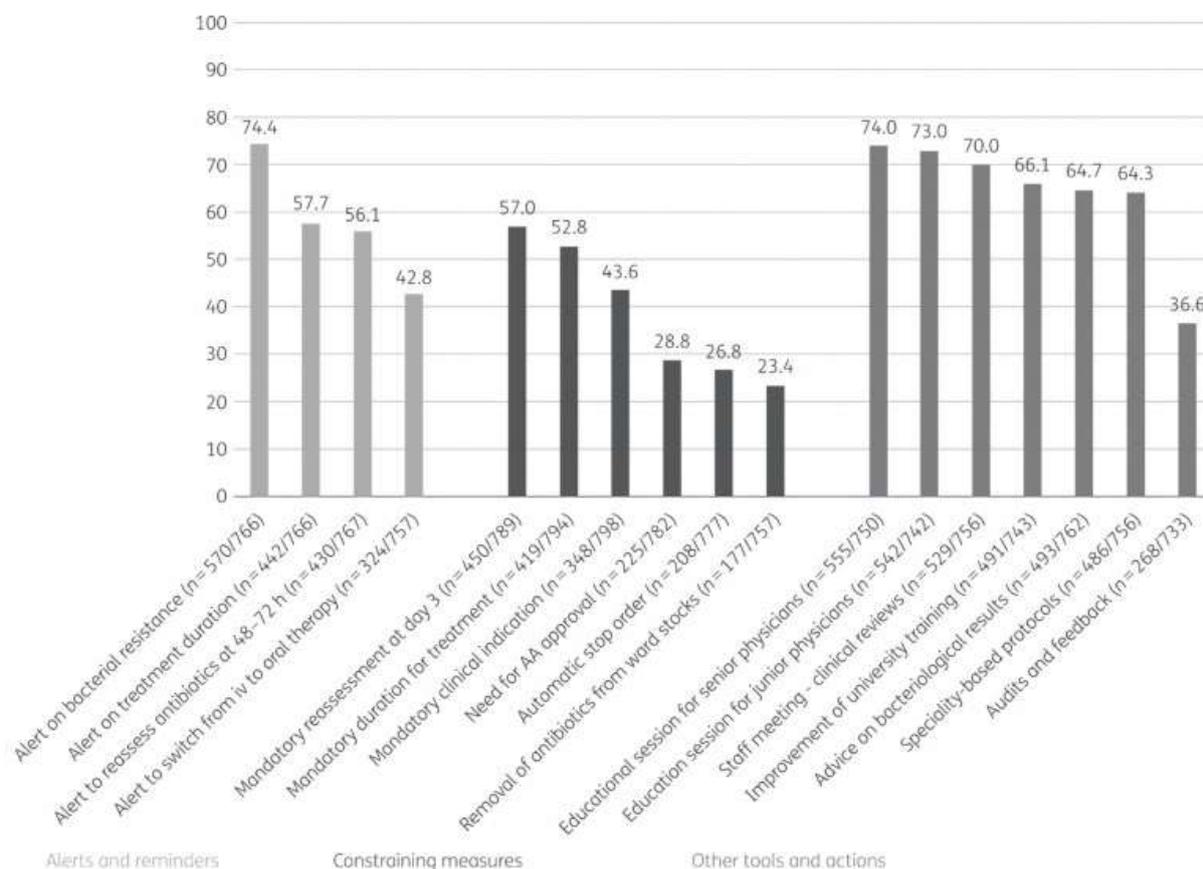
Beyond local guidelines and the presence of an AA, prescribers less often identified other ASP interventions. Regarding computerized alerts, 62.3% of respondents reported an alert to reassess empirical antibiotic treatment at day 2–3 and only 18.2% an alert on treatment duration (Table 3). Regarding restrictive measures, 46.9% of the respondents reported mandatory treatment duration, 31.1% compulsory reassessment of initial antibiotic therapy and 24.1% required pre-approval from the AA for restricted antibiotics. Regarding other ASP interventions, 48.1% reported educational training for residents, 33.5% reported speciality-based protocols, 29.8% reported advice regarding therapy directly based on bacteriological results, and 21.2% reported staff meetings to discuss infectious clinical issues and therapies.

In Table 3, we compared prescribers' answers with assertions of the ASP teams and evaluated the overall concordance between their replies. Concordance was high regarding local guidelines and an AA providing advice (75.4% and 93.3%, respectively), indicating that prescribers accurately identified these interventions. However, prescribers reported more telephone than bedside

counselling, compared with assertions of the ASP teams (concordance 62.6%). Regarding ASP members, respondents appropriately reported the involvement of ID specialists (concordance 78.3%) but less so for pharmacists (44.6%). Concordance was also high about alerts for treatment reassessment or duration (concordance of 67.9% and 83.3%, respectively), though the latter was reported by ASP teams in only 7.4% of hospitals. About half of the respondents correctly reported mandatory fields on the prescription form (concordance of 45.8% and 53.2% for clinical indication and duration), mandatory treatment reassessment (53.2%) or the AA's pre-approval for specific antibiotics (49.9%). Prescribers seemed more informed about resistance patterns (55.7%) than about antibiotic consumption (45.4%).

### Prescribers' opinions regarding ASP usefulness

Most respondents agreed on the utility of the AA's recommendations: 89.6% (750/837) to adapt antibiotic treatment to specific clinical situations, 84.7% (710/838) to choose appropriate antibiotics for the patient's benefit and 75.2% (628/835) to limit the spread



**Figure 1.** Proportion of prescribers agreeing with the usefulness of various ASP interventions (agreement was defined by a score of 6 or 7 from the Likert seven-point scale).

of resistance by selecting appropriate agents. Agreement was weaker on the usefulness of the AA's help during the diagnostic process (257/818, 31.4%).

Figure 1 shows respondents' agreement with statements regarding the usefulness of different ASP measures to improve antibiotic use. Overall, respondents considered educational actions to be more useful than restrictive ones. Information sessions for senior physicians were highly rated, with 74.0% agreement, as were training sessions for residents (73.0%), staff meetings to discuss clinical cases (70.0%) and speciality-based protocols (64.3%). The least popular compulsory measures were the removal of some antibiotics from ward pharmacy stocks (23.4%), automatic stop orders (26.8%) or pre-approval from the AA (28.8%).

## Discussion

Our study described the opinions and preferences of French prescribers regarding ASP interventions and tools and provided an overview of ASP organization, as reported by ASP team leaders. As described in the past, prescribers preferred strategies that aimed to improve their knowledge and ability to make appropriate choices regarding antimicrobial prescription, such as educational

sessions or clinical staff meetings with antibiotic specialists.<sup>14-19</sup> Conversely, they had negative opinions regarding restrictive interventions that undermine their clinical autonomy, regardless of whether these interventions were human (pre-approval) or computerized (restricted prescriptions).<sup>16-18,20-23</sup> Current ASPs are based on two core elements: the availability of an AA and local guidelines on antibiotic therapy, both of which are widely implemented in hospitals and considered very helpful by prescribers. Previous studies have underlined physicians' appreciation of expert assistance for optimal antimicrobial selection, to interpret bacteriological culture results or to discuss more complex situations.<sup>21,24-26</sup> However, physicians less often considered soliciting advice from the AA during the diagnostic process.<sup>24,27,28</sup> Guidelines, especially those developed locally, are also useful to guide prescribing decisions.<sup>19,22,29,30</sup> However, awareness of guidelines does not necessarily mean adherence and appropriate use of antibiotics.<sup>31,32</sup>

From our results, we identified two important features of ASPs: (i) the input of an ID physician as AA: prescribers acknowledged their clinical expertise, resulting in increased reliance on their counselling on clinical or therapeutic issues compared with that of pharmacists or microbiologists acting as advisors;<sup>33,34</sup> and (ii) a

non-confrontational approach: ASPs included few restrictive interventions and counselling was mainly done at the request of physicians.<sup>35</sup> This approach is based on a collegial relationship between peers, which increases the prescribers' acceptance of interventions, as they do not challenge their clinical autonomy. However, this non-confrontational approach of these ASPs has limits and may impede the delivery of the expected results: confrontation with non-compliant prescribers is rare and restrictive policies might be required in high-consumption settings.<sup>36,37</sup> Cultural aspects may partially explain this ASP approach: according to Hofstede's cultural dimensions theory, France has a high degree of individualism and power distance, indicating a high level of hierarchy that may explain physicians' reluctance regarding restriction and interference in their work.<sup>20</sup> These cultural traits may be similar in other countries.

From our findings, we identified several opportunities for improvement, which could apply to ASP infrastructure in many settings, even outside France. Several interventions promoted by European and international guidelines were not sufficiently implemented.<sup>10,38,39</sup> For instance, prospective audits and direct feedback to prescribers are not common practice in France. Studies showed that interventions including feedback were more effective than those not including feedback.<sup>36</sup> Moreover, several studies reported prescribers' willingness to receive feedback on their antimicrobial prescribing practices.<sup>15,16</sup>

ASPs should work to reduce the gap between implemented interventions and clinicians' preferences to increase adherence. In our study, prescribers found educational interventions useful, yet only one-third of the surveyed hospitals reported organizing specific training. ASPs should rely more on a proactive approach, including active interventions, such as unsolicited advice, ward rounds, bedside consultations or clinical staff meetings, as they increase direct communication with prescribers and have an educational value.

ASPs need to evolve from AA-based programmes to a multidisciplinary team. This requires reassessment of the role of each team member according to their specific competences and to establish a formal collaboration. In our study, prescribers often failed to acknowledge the involvement of pharmacists and their input in ASPs.<sup>18</sup> Clinical pharmacists are not common outside Anglo-Saxon countries, though they have expertise in antimicrobial management and drug regimens as well as an overview of all antimicrobial prescription.<sup>40-42</sup> This should be promoted in France and probably in many other European countries.

Information technology (IT) tools should be developed, as they would benefit both ASP teams and prescribers: computerized monitoring of prescriptions or microbiology results to target interventions for the former, and decision support systems to guide prescribing decisions for the latter.<sup>43</sup> Computerized decision support systems are sparsely implemented in France.<sup>22,23</sup>

These improvements in ASP organization and activities require appropriate staffing and financial resources dedicated to ASPs.<sup>5,6</sup> International and European experts recommend minimum ASP staffing (for instance, French recommendations advise 3.6 ID physician FTEs per 1000 acute-care beds).<sup>5</sup> This is challenging for hospitals as French regulations have not defined staffing standards and ASPs are not funded at the national level. Hospitals must therefore create and maintain an ASP from their own resources, explaining the low ASP staffing observed in our survey. Appropriate

funding is also required to develop appropriate IT tools to support ASP activities.<sup>33,44</sup>

### Strengths and limitations

Our study may have biases: the prescribers' survey was based on voluntary participation and the questionnaire on ASP organization was declarative, completed by ASP teams. However, our study is one of the largest randomly selected multicentre studies to date, with 77.1% of the randomly selected hospitals having agreed to participate. Medical specialties were widely represented among the survey's respondents. Moreover, most studies regarding ASPs have been conducted in Anglo-Saxon countries; our study sheds light on different conceptions and issues regarding ASP implementation, which could be useful for other European countries.

### Conclusions

The challenge for ASPs is to go beyond their current approach—driven by prescribers' demands and mainly based on guidelines and solicited counselling from an AA—to an ASP-driven approach, based on a comprehensive range of interventions with restrictive measures alongside audits and direct/individualized feedback and more educational outreach. Multidisciplinary teams should be promoted and ASPs should receive appropriate funding for human resources and development of IT tools.

### Acknowledgements

The results were previously presented at the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), April 2018, as a poster (presentation number P1721).

We are grateful to all hospitals that agreed to participate and to local coordinators who helped the investigators organize and carry out the survey. We extend our thanks to all healthcare professionals who agreed to participate in the survey. Special thanks to Esmita Charani, whose collaboration was a major asset on this project.

### Members of the CEFECA study group

The CEFECA study group: Charles Burdet, Lidia Kardas (INSERM U1137, Paris); Raphaël Lepeule (Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil); Philippe Lesprit (Hôpital Foch, Suresnes); François L'Heriteau (CCLIN Paris Nord, Paris); Liem-Binh Luong Nguyen (Hôpital Bichat, AP-HP, Paris); Bruno Mourvillier (Hôpital Bichat, AP-HP, Paris); Jean-Ralph Zahar (Hôpital Avicenne, AP-HP, Bobigny).

The CEFECA participants group: Pascale Longuet, Florence Lemann (CH Victor Dupouy, Argenteuil); Pauline Craux-Paz, Olivier Patey (Centre Hospitalier Intercommunal, Villeneuve-Saint-Georges); Christophe Billy, Martin Bataille (CH François Quesnay, Mantes-la-Jolie); Christophe Strady, Catherine Vallet (Polyclinique de Courlancy, Reims); Firouzè Bani-Sadr, Christophe De Champs (Hôpital Robert Debré, CHU, Reims); Simona Pavel, Madeleine Fur (Centre Hospitalier, Troyes); Fady Kara, Olivier Meunier (Centre Hospitalier, Haguenau); Xavier Lemoire, Amélie Renaud (Centre Hospitalier, Douai); Fanny Vuotto, Bruno Grandbastien (Hôpital Claude Huriez, CHRU, Lille); Marie Pichenot, Caroline Laurans (Hôpital Victor Provo, Roubaix); Philippe Cabaret, Valérie Leclercq (Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille); Nathalie Landgraff, Pauline Duchesne (Centre Hospitalier Laennec, Groupe Hospitalier Public du Sud de l'Oise (GHPSO), Creil); Pascal Guiet, Manuelle Lacombe (Centre Hospitalier, Sens); Vincent Gendrin, Brigitte

Houze (Hôpital Nord Franche-Comté, Belfort); Heidi Wille, Stéphanie Bordes-Couecou (Centre Hospitalier de la Côte Basque, Bayonne); Eloïse Morisse (Centre Hospitalier, Pau); Anabelle Dos Santos, Martine Delorme (Centre Hospitalier Georges Renon, Niort); Florence Delahaye, Denis Feron (Hôpital d'Évreux, Centre Hospitalier Eure-Seine, Évreux); Aurélien Lorleac'h, Liliane Grolier-Bois [Hôpital du Scorff, Centre Hospitalier de Bretagne Sud (CHBS), Lorient]; Julien Boileau, Clothilde Groleau (CH des Pays de Morlaix, Morlaix); Marie-France Lutz, Philippe Berthelot (Hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, Saint-Priest-en-Jarez); Laurence Legout, Jean-Yves Dusseau (Centre Hospitalier Alpes-Léman, Contamine-sur-Avre); Robert Chausset, Joëlle Gilbert (Centre Hospitalier, Montluçon); Florence Goudron (CH Jacques Lacarin, Vichy); Anissa Bouaziz (Centre Hospitalier Lucien Husel, Vienne); David Morquin, Maxime Villiet (Hôpital Saint-Eloi, CHU, Montpellier); Clémence Richaud, Jacques-Yves Nizou (Institut Mutualiste Montsouris, Paris).

## Funding

The CEFECA project is funded by the French Ministry of Health and the Direction Generale de l'Offre de Soins - DGOS (Programme de recherche sur la performance du système des soins—PREPS 2015—No. 1522).

## Transparency declarations

None to declare.

## Author contributions

J. C. L., F. X. L., Y. Y. (principal investigators) and A. P. (project manager) designed the study and conceived the questionnaire. A. P. and A. T. collected the data in the participating hospitals, performed data management and statistical analysis; J. C. L., F. X. L., C. R., L. V. and Y. Y. participated to the interpretation of data and all results were presented to the CEFECA study group. A. P. wrote the article, which was revised by all co-authors.

## Supplementary data

The questionnaire and Table S1 are available as [Supplementary data](#) at JAC Online.

## References

- Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014; **14**: 13.
- Carlet J, Le Coz P. *Together, Let's Save Antibiotics. Proposals of the Special Working Group for Keeping Antibiotics Effective*. 2015. [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_carlet\\_anglais.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_carlet_anglais.pdf).
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; **62**: e51–77.
- Ministère Des Affaires Sociales, De La Santé, Et Des Droits Des Femmes, Direction générale de l'offre de soins. *Instruction DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS no. 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*. 2015. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction\\_19062015.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_19062015.pdf).
- Le Coz P, Carlet J, Roblot F et al. Human resources needed to perform antimicrobial stewardship teams' activities in French hospitals. *Med Mal Infect* 2016; **46**: 200–6.

- Pulcini C, Morel CM, Tacconelli E et al. Human resources estimates and funding for antibiotic stewardship teams are urgently needed. *Clin Microbiol Infect* 2017; **23**: 785–7.
- Plachouras D, Iosifidis E, Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten. *Proposals for EU Guidelines on the Prudent Use of Antimicrobials in Humans*. 2017. <http://dx.doi.org/10.2900/9621>.
- Howard P, Pulcini C, Levy Hara G et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2015; **70**: 1245–55.
- Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**: 847–56.
- Pollack LA, Srinivasan A. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis* 2014; **59** Suppl 3: S97–100.
- CDC. *Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs*. Atlanta, GA, USA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>.
- Goff DA, Kullar R, Bauer KA et al. Eight habits of highly effective antimicrobial stewardship programs to meet the joint commission standards for hospitals. *Clin Infect Dis* 2017; **64**: 1134–9.
- Jamieson S. Likert scales: how to (ab)use them. *Med Educ* 2004; **38**: 1217–8.
- Srinivasan A, Song X, Richards A et al. A survey of knowledge, attitudes, and beliefs of house staff physicians from various specialties concerning antimicrobial use and resistance. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 14516.
- Abbo L, Sinkowitz-Cochran R, Smith L et al. Faculty and resident physicians' attitudes, perceptions, and knowledge about antimicrobial use and resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; **32**: 714–8.
- Venugopalan V, Trustman N, Manning N et al. Administration of a survey to evaluate the attitudes of house staff physicians towards antimicrobial resistance and the antimicrobial stewardship programme at a community teaching hospital. *J Glob Antimicrob Resist* 2016; **4**: 21–7.
- Navarro-San Francisco C, Del Toro MD, Cobo J et al. Knowledge and perceptions of junior and senior Spanish resident doctors about antibiotic use and resistance: results of a multicenter survey. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; **31**: 199–204.
- Pulcini C, Williams F, Molinari N et al. Junior doctors' knowledge and perceptions of antibiotic resistance and prescribing: a survey in France and Scotland. *Clin Microbiol Infect* 2011; **17**: 80–7.
- Labricciosa FM, Sartelli M, Correia S et al. Emergency surgeons' perceptions and attitudes towards antibiotic prescribing and resistance: a worldwide cross-sectional survey. *World J Emerg Surg* 2018; **13**: 27.
- Deschepper R, Grigoryan L, Lundborg CS et al. Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe? *BMC Health Serv Res* 2008; **8**: 123.
- Salsgiver E, Bernstein D, Simon MS et al. Knowledge, attitudes, and practices regarding antimicrobial use and stewardship among prescribers at acute-care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018; **39**: 316–22.
- Sutthiruk N, Considine J, Hutchinson A et al. Thai clinicians' attitudes toward antimicrobial stewardship programs. *Am J Infect Control* 2017; **46**: 425–30.
- Cotta MO, Robertson MS, Tacey M et al. Attitudes towards antimicrobial stewardship: results from a large private hospital in Australia. *Healthc Infect* 2014; **19**: 89–94.
- Pavese P, Sellier E, Laborde L et al. Requesting physicians' experiences regarding infectious disease consultations. *BMC Infect Dis* 2011; **11**: 62.
- Vehreschild JJ, Morgen G, Cornely OA et al. Evaluation of an infectious disease consultation programme in a German tertiary care hospital. *Infection* 2013; **41**: 1121–8.

## Partie 3 : Efficacité et coût-efficacité des programmes hospitaliers de bon usage des antibiotiques

---

### 1. Résumé

Comme nous l'avons montré dans notre travail précédent, les programmes de bon usage des antibiotiques (PBUA) à l'hôpital sont largement implantés dans les établissements français de grande taille, mais avec des moyens inégaux (notamment en ressources humaines dédiées), ce qui freine les possibilités d'intervention.

Malgré leur grand intérêt, très peu d'études de type coût-efficacité ont été conduites sur les PBUA et à notre connaissance, aucun travail d'évaluation de ce type n'a été conduit en France auparavant. Pour pallier ce manque d'information et d'évidence dans un contexte français, nous avons réalisé une évaluation de l'efficacité et le coût-efficacité des PBUA, dans les hôpitaux de court-séjour.

Cette évaluation repose sur un arbre de décision, décrivant la trajectoire d'un patient hospitalisé pour infection, dont son exposition aux antibiotiques, et sur un Modèle de Markov, modélisant l'impact à moyen terme (5 ans). Afin de dépasser des limites traditionnelles des modèles de Markov - liées à l'hypothèse d'absence de mémoire - nous avons réalisé des micro-simulations (simulations individuelles par opposition au modèle basé sur une cohorte). Cette approche permet d'attribuer des caractéristiques individuelles aux patients (par exemple, la présence de facteurs de risque BLSE), de suivre et de considérer les événements antérieurs pour prédire des événements ultérieurs (par exemple, les réhospitalisations).

Parce qu'il aurait été complexe de prendre en compte toutes les infections pour modéliser l'impact des PBUA, nous avons choisi de focaliser sur un type de pathologie. Nous avons modélisé une cohorte fictive de 10 000 patients adultes, hospitalisés à partir des urgences pour une suspicion d'infection de source urinaire (pyélonéphrite ou infection urinaire compliquée). Une partie de ces patients présenteront une forme sévère (sepsis sévère ou choc septique). Par ailleurs, pour tenir compte de l'augmentation des résistances bactériennes en communauté (et notamment des BLSE - fréquentes pour l'espèce *Escherichia coli*), nous avons considéré qu'une partie des patients pouvaient être colonisés ou infectés à l'admission.

## **Efficacité et coût-efficacité des programmes hospitaliers de bon usage des antibiotiques**

Nous avons testé deux grands axes stratégiques pour la promotion du bon usage : la « Stratégie 1 » cible les interventions dès l'admission, au jour 1 (J1) au moment du diagnostic et de la décision de traiter. La « Stratégie 2 » focalise sur le moment de la réévaluation de la situation et du traitement, à 48h ou 72h de l'admission (J3). Enfin la « Stratégie 3 » combine les stratégies 1 et 2. Dans notre modèle, nous avons inclus également un scénario de base (baseline scenario), sans intervention de l'équipe de PBUA.

Nous avons choisi de ne pas intégrer de mesures restrictives car l'enquête de terrain nous a révélé une approche du conseil antibiotique très peu coercitive. L'idée était de montrer que des interventions systématisées de la part des effecteurs du PBUA pourraient augmenter l'efficacité de ces programmes.

L'efficacité des PBUA a été évalué sur plusieurs aspects : notre critère de jugement principal était le nombre de journées d'hospitalisation évitées ; nous avons considéré également le nombre de réhospitalisations, le nombre de décès intra-hospitaliers, et le nombre de cas d'acquisition de résistance à l'hôpital. Concernant les coûts, étant placé dans une perspective hospitalière, seuls les coûts directs ont été considérés.

Concernant l'impact des interventions des PBUA, nous avons fait varier certains paramètres en fonction du focus de l'intervention : ainsi, la stratégie 1 (focus J1) permet d'obtenir 80% de traitements empiriques adaptés chez les patients présentant des facteurs de risque d'infection à BLSE à l'admission. En revanche, les paramètres à J3 (réévaluation ou arrêt des traitements non nécessaires) ne seront pas impactés par cette stratégie. La stratégie 2 (focus J3) permet de dé-escalader 75% des traitements empiriques lorsqu'ils sont adaptés, d'arrêter 75% des traitements par antibiotiques non justifiés (pas d'infection) et de réajuster sur la base des sensibilités aux antibiotiques 100% des traitements empiriques non adaptés. Les paramètres liés au traitement empirique ne seront pas impactés par la stratégie 2. Seule la stratégie 3, qui combine les interventions des stratégies 1 et 2, auront un impact sur tous les paramètres liés à l'intervention de l'équipe de PBUA. Tous ces éléments sont présentés dans le Technical appendix en annexe 5.

Nos résultats démontrent que les PBUA sont coût-efficaces, notamment des interventions précoces, au moment de l'admission. Comparée au scénario de base - pas d'intervention - la stratégie 1 représente un coût de 260€ par journée d'hospitalisation évitée (près de 2900 journées évitées au total sur les 5 ans). Ce coût est inférieur au prix d'une journée d'hospitalisation et représente donc un bénéfice potentiel pour l'établissement. Combiné à

une réévaluation systématique des prescriptions à J2-J3 (stratégie 3), l'impact était encore plus important, avec un bénéfice incrémental de près de 1500 journées par rapport à la stratégie 1, et un coût par journée d'hospitalisation évitée de 402€. Par ailleurs, ces interventions ont un impact sur les critères de jugement secondaires : réduction du nombre décès intra-hospitaliers, du nombre de nouvelles acquisitions de résistance et de réhospitalisations. Dans la perspective d'un critère composite qui inclurait l'ensemble des bénéfices engendrés par les PBUA, au regard des mêmes coûts, notre travail aurait démontré une efficience encore plus importante de ces programmes. L'analyse de sensibilité univariée déterministe a mis en avant deux paramètres qui influent le nombre de journées d'hospitalisation : la part de patients colonisés ou infectés à BLSE et la proportion d'infections sévères. L'impact des PBUA pourrait s'avérer encore plus important si la prolifération des bactéries résistantes n'était pas maîtrisée en amont de l'hôpital, pour gérer des cas plus complexes liés à la résistance bactérienne ou participer à limiter la transmission des résistances à l'hôpital.

Dans le cadre de ce travail de modélisation, j'ai participé à la conception du modèle, en étroite collaboration avec un groupe de travail regroupant des experts des PBUA, de l'infectiologie ou de la microbiologie. Il a été plusieurs fois présenté et discuté. J'ai déterminé les valeurs des paramètres du modèle en effectuant une revue de la littérature. J'ai ensuite réalisé l'analyse principale, ainsi que les analyses de sensibilité, à l'aide du logiciel TreeAge Pro 2018, R1.1 (TreeAge Software, Williamstown, MA).

Ce travail de modélisation est présenté sous la forme d'un article à soumettre. Les résultats n'ont pas encore été présentés lors de congrès.

## 2. Article

### Effectiveness and cost-effectiveness of antimicrobial stewardship programmes in French acute care hospitals

Anne Perozziello, Sylvie Deuffic-Burban, Lidia Kardas-Sloma, Liem Binh Luong Nguyen, Yazdan Yazdanpanah, , François-Xavier Lescure, Jean-Christophe Lucet

#### Abstract

**Background:** The excessive and inappropriate use of antimicrobials lead to undesired consequences, such as the development of multidrug resistant (MDR) bacteria, which represent a growing burden for the healthcare system and threaten the care of patients. Antimicrobial stewardship programmes (ASP) have been implemented worldwide to improve antibiotic use and to prevent the expansion of MDR infections.

**Objective:** To assess the effectiveness and the cost-effectiveness of different ASP strategies in the hospital setting.

**Methods:** We combined a decision tree, depicting the trajectory of a hospitalisation for urinary-source infection, with a Markov model to take into account longer-term events, such as readmissions. We compared two main ASP strategies, one focusing on day 1, at admission (strategy 1 – S1), and the second at day 2 or 3, when the therapy is reassessed (strategy 2- S2). The third strategy was a combination of the two main strategies (strategy 3 –S3) and we considered a baseline scenario, without any ASP intervention (BC). Effectiveness was assessed on the number of prevented hospital days; secondary outcomes were the number of in-hospital deaths, new acquisitions of MDR bacteria, and readmissions. The study was performed from the hospital perspective, including only direct costs. We chose a 5-year temporal horizon and a 1-month cycle. Strategies were compared on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). Uncertainty related to the parameters and the results of the base case analysis was evaluated with determinist (DSA) and probabilistic (PSA) sensitivity analyses.

**Results:** Both S1 and S3 were cost-effective, whilst S2 was dominated as less effective and more costly than S1. From the cost-effectiveness analysis, S1 compared to BC was cost-effective with an ICER of 260.65€ per averted hospital day. S3 was more effective S1 with 1 447 additional averted days, for an incremental cost of 582 271.31€ (ICER of 402.40€). S3 was also the most effective strategies regarding secondary outcomes. DSA showed that the proportion of severe infections or inappropriate diagnostic had the strongest impact on results; PSA indicated that 85% of the ICER comparing S3 and S1 were under 500€ per averted hospital day.

**Conclusion:** Implementing ASP in acute-care setting is cost-effective and our results suggested that, in a context of restricted resources, investing on day 1 interventions could be preferred.

### Introduction

Inappropriate antibiotic use is associated with unwanted consequences, such as the development of resistance or side effects, including a higher risk of hospital acquired infections and increased length of stay for patients infected with antibiotic-resistant bacteria [1,2]. Beyond the clinical impact, antimicrobial resistance (AMR) represents a financial burden for both hospitals and society [3]. Studies estimated an excess of costs up to 29 000\$ USD for patients with a Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MSRA) infections, compared to Methicillin-susceptible infected patients and an excess of cost of 38 121\$ USD was reported for multi-drug resistant infected patients, compared to patients infected with a non-resistant bacteria [2,4]. Resistance rates have been increasing worldwide and will continue to increase without appropriate actions [5,6]. Governments and hospitals have developed Antimicrobial Stewardship Programmes (ASP) to tackle this problem, by promoting appropriate antimicrobial use [7,8]. However, those programmes need sustainable funding; providing evidence of their effectiveness and benefit would help to convince stakeholders to invest in ASP [9,10].

In most studies evaluating ASP financial impact, the main outcome was antibiotic use: changes in antibiotic usage – mainly consumption trends – as the effectiveness criteria and antibiotic expenditures as costs [11–13]. Regarding the low cost of antibiotics and the development of generic molecules, those evaluations would not capture the true value of ASP, which include patients' care improvement and preventing the development of resistance. Regarding the design of economical evaluations on ASP, there is room for improvement, as very few cost-effectiveness analyses were found in the literature [13–15].

The aim of our study was to determine the effectiveness and the cost-effectiveness of ASP strategies on a common set of infections in the acute-care setting.

### Material and methods

In this study, to evaluate different interventions to promote appropriate use of antibiotics in hospital, we chose to focus on pyelonephritis and complicated urinary tract infections (cUTI), as it would have been too complex to consider all types of infection. Pyelonephritis or cUTI are very common infections and represent a large number of hospitalisations every year; in 2016, pyelonephritis represented over 60 000 hospitalisations (including ambulatory care) in France, with a mean length of stay (LOS) up to 13 days. Although those infections are usually benign (hospital mortality around 1%), urinary-source represent 5% to 7% of severe sepsis cases. We considered only community-acquired or healthcare related infections (patients living in long-term care facilities or nursing homes). To take into account the development of resistance to antibiotics, we considered that a proportion of patients were colonised or infected with Extended-spectrum beta-lactamases producing *Escherichia coli* (ESBL-EC), as *E. coli* is the most frequent pathogen that cause UTIs and the predominant species of ESBL producing isolates. In our model, patients at admission could have risk factors of colonisation or infection with ESBL-EC (recent antibiotic use, recent travel in ESBL endemic regions, living in long-term care facilities / nursing homes, recent hospitalisations, patients with a previous documented infection or colonisation with an ESBL producing organism). Patients with risk factors had a higher risk of being colonised or infected with ESBL-EC.

### *Model overview*

The model combined a decision-tree, which described the trajectory of hospitalisation, and a Markov model. The decision tree was built to include potential effect of ASP interventions, such as antibiotic therapy initiation or treatment reassessment. Figure 1 shows a simplified depiction of the main decision tree structure, distinguishing the non-severe and severe forms of infection. After admission, an empirical antimicrobial therapy was - or not - initiated, until the diagnosis of infection was - or not - confirmed. Some patients had an ESBL-EC infection, and at day 3 (when susceptibilities were reported), the empirical treatment was considered as appropriate or not. In case of appropriate empirical therapy (AET), the treatment was de-escalated to a narrower spectrum or continued without change. In reverse, in case of inappropriate empirical treatment (IET), the treatment was escalated or continued without change. Among susceptible patients, some would become carrier during the stay. At the end of the index hospitalisation, patients exited the model through three states: alive ESBL-EC carrier (pre-existing or acquired during hospitalisation) or alive ESBL-EC non-carrier, or they died during hospitalisation (Figure 2). In the community, colonised patients would lose their carriage at a defined monthly rate. In the same way, susceptible patients could become carrier at a given monthly acquisition rate. After discharge from initial hospitalisation, patients could be readmitted to hospital or die of any cause of mortality.

In order to relax the Markov assumption of “no memory” and to take into account the history of each patient, we used a patient-level simulation model. It allowed us to assign individual characteristics to patients - such as risk factors of ESBL infection- and to consider previous hospitalisations as a risk of readmission in the following months. We used TreeAge Pro2017 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA).

### *Study population*

We studied a hypothetical cohort of 10 000 patients admitted in an acute-care hospital, through the emergency department (ED), with suspicion of pyelonephritis or cUTI. All patients were over 18 years old. Patients could be severe at admission (severe sepsis or septic shock) and some would be admitted to the ICU.

### *Perspective and temporal horizon*

The analysis was conducted from the hospital perspective and only includes direct costs related to ASP interventions (costs of ASP members) and hospital stays' cost. We considered neither the effect nor the costs outside the hospital setting. For the Markov analysis, we chose a 5-year temporal horizon and a cycle of 1-month. No discount rate was applied.

### *Model assumptions:*

In our model, we assumed that all severe patients were treated with antibiotics and infection was always confirmed. Patients admitted as ESBL carriers or with an ESBL infection could not acquire a new resistance during their hospital stay; they were considered as non-susceptible in the model. Empirical treatment (treatment administered within the first 72h after admission) was considered as appropriate if the administrated antimicrobial agent was active against the identified microorganism that caused the infection. De-escalation was defined as the change to a narrower spectrum antimicrobial. When the empirical therapy was appropriate and de-escalated at day 3, the LOS was set reduced by 1 day (for stays over 3 days). In reverse, when the therapy was inappropriate and escalated at day 3, the LOS

was set increased by 2 days. When unnecessary antimicrobial therapy (infection not confirmed) was not stopped at day 3, the LOS was prolonged by 1 day.

We did not make any assumption regarding the impact of ASP on readmissions after a first episode of infection as we lack of evidence of a potential ASP impact but the risk of readmission was higher when the initial antimicrobial treatment was inappropriate during the index stay.

### *Strategies*

In our analysis, we compared a "Baseline strategy: no intervention" to 3 ASP strategies. ASP interventions were carried out by a multidisciplinary team, consisting of an infectious disease (ID) physician, a microbiologist and a pharmacist. **Strategy 1** focused on admission (day 1). ID physician, by performing ward visits, can have an input during the diagnostic process and the choice of empirical antimicrobial therapy (i.e. considering potential risk factors of ESBL-EC infection when initiating a therapy). **Strategy 2** focused on day 2-3. ASP team systematically reviewed antimicrobial prescriptions and made recommendations: to adapt the treatment according microbiological culture results, to de-escalate if possible, to stop the treatment when the infection was not bacteriologically confirmed. **Strategy 3** combined strategy 1 and 2.

Efficacité et coût-efficacité des programmes hospitaliers de bon usage des antibiotiques

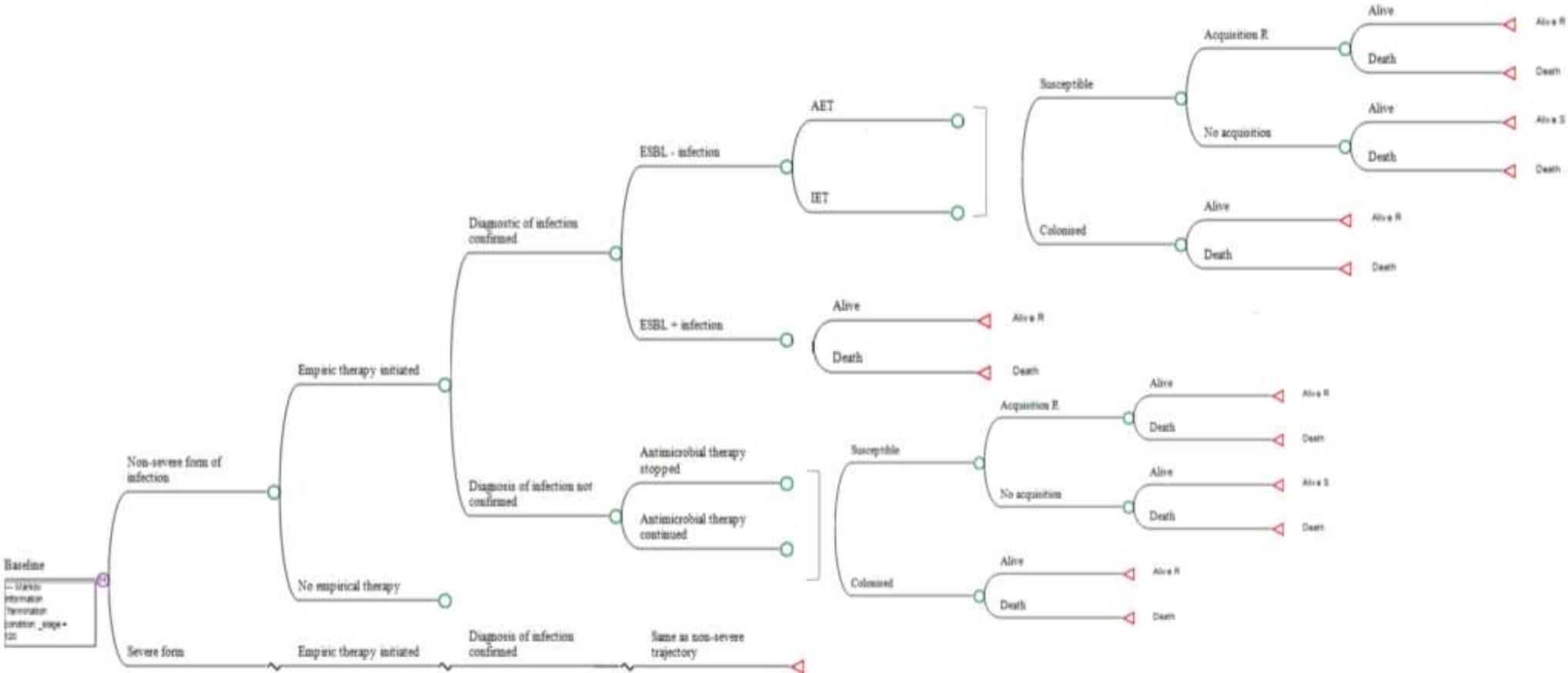


Figure 1: Decision tree: patient’s trajectory during hospitalisation for non-severe and severe infections  
 AET: appropriate empirical treatment; IET: inappropriate empirical treatment; R: resistant (pre-existing the admission); S: susceptible (not colonised)

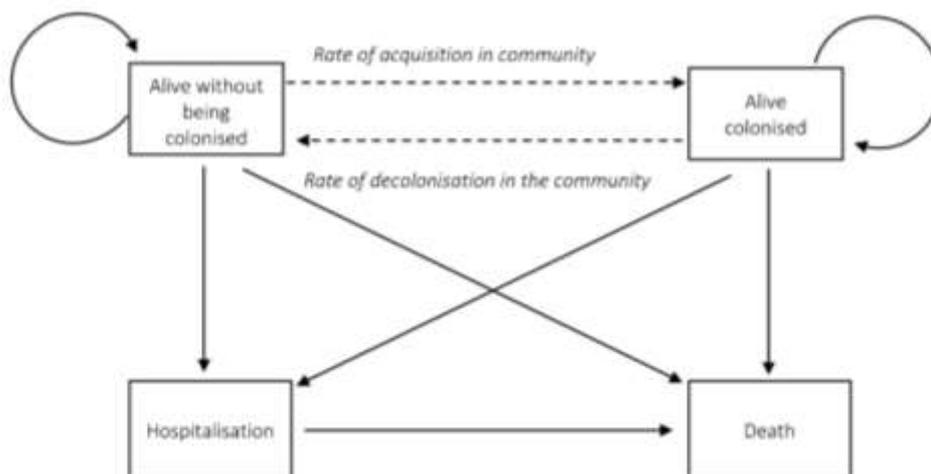


Figure 2: Structure of the Markov model after initial hospitalisation

### Health outcomes

From the published literature on ASP effectiveness, we considered that interventions had an effect on the length of stay. Reducing LOS is a key driver of reducing costs for hospitals. Thus, our main outcome was the number of averted hospital days. With a shorter time spent in hospital, patients could avoid resistance acquisition and appropriate antimicrobial therapy during the index stay would reduce hospital readmissions. Our secondary endpoints were therefore the number of hospital-acquired resistance (ESBL), the number of readmissions and the number of in-hospital deaths.

### Estimation of costs

Hospitalisation costs were estimated for both types of infection (severe and non-severe) and based on mean hospital stay cost (in public hospitals) for urinary or renal infections and for septicaemia, obtained from 2016 French hospital databases (see Table 5 in technical appendix for details). Then, we divided the cost per stay of each infection types by the respective mean LOS to obtain a cost per day. To take into account the burden of antibiotic-resistant infections, we chose to apply an odd-ratio of increased cost related to ESBL-producing bacteria infections, compared to non-ESBL infections. According to studies on the economic impact of ESBL infections, cost increase varied between 22% and 55%, compared to stays for non-ESBL infections [16–18]. However, many studies focused on ESBL-PE bloodstream infections and were conducted outside Europe, so we chose relatively low ratio (1.30) of increased costs in case of ESBL-EC urinary-related infections.

Cost of interventions was calculated from human resources cost for the ASP staff involved. We estimated that a dedicated ID physician provided 150 consultations per month, and the cost of a consultation was derived from the annual salary of a senior ID physician. One and a half full time equivalent (FTE) is necessary to cover every working days of the month. We also considered that 0.3 FTE for both the microbiologist and pharmacist were necessary to perform ASP activities. Personnel costs were based on French annual gross salaries. All costs are given in Euros (€), 2016 level (details provided in Table 6 in appendix). For each strategy, the cost of ASP was of one consultation, except for

strategy 3, we multiplied the costs by two as two interventions were required during the stay, at day 1 and day 2-3.

### *Model parameters*

Model inputs were mainly derived from the literature. All parameters (and their range of credible values and distribution for sensitivity analyses) are described in Table 2 of the technical appendix. We considered that 12% of patients presented to the ED with a severe form of infection (severe sepsis or septic shock with a urinary source) [19]. To take into account the growing incidence of antibiotic resistance in the community, we assumed that 17.1% of patients with a non-severe infection had risk factors of being colonised or infected with ESBL-EC, 9% were actually colonised with ESBL-EC and 4% had an ESBL-EC infection [20–22]. Among severe patients, 52.7% had risk factors of being colonised or infected, 13% were carriers and 8.5% had an ESBL-EC infection [23–26]. Parameters related to hospital stays were derived from French national hospital databases, as described in Table 5 of the technical appendix. We considered from the literature, that patients with an ESBL-EC infection had a longer length of stay: 2 days for a non-severe form and 1 day for the severe form [16,17,27,28]. Patients colonised with an ESBL-EC bacteria had a similar LOS than non-carrier patients. In technical appendix, we also described how we estimated the rate of hospital ESBL-EC acquisition, the community rate of losing or acquiring resistance.

### *Cost-effectiveness analysis*

The primary endpoint to assess strategies' effectiveness was the number of averted hospital days. For all strategies resulting in an improved outcome, we estimated the additional cost per unit of effectiveness outcome, there per averted hospital day. The incremental cost effectiveness ratio (ICER) was estimated by dividing the mean difference of costs between two strategies by the difference in the number of averted hospital day (effectiveness) between the same two alternatives. Based on the ICER, we compared ASP strategies.

$$ICER = (Cost\ strategy\ A - cost\ strategy\ B) / (Effectiveness\ strategy\ A - effectiveness\ strategy\ B)$$

### *Sensitivity analyses*

To assess parameters' uncertainty and their impact on the model robustness, we performed a one-way deterministic sensitivity analysis (DSA) on several parameters: proportions of inappropriate diagnosis, severe form of infection, patients colonised or infected with ESBL, appropriate empirical therapy and treatment reassessed at day 3. Using baseline strategy, we varied the parameters' input between the lowest and highest values of a credible range around the point estimate. We analysed the effect of each parameter on the total number of hospital days, as without a comparator, we could not estimate the number of prevented days.

To explore the robustness of the results, we performed a probabilistic sensitivity analysis (PSA) comparing strategy 3 to strategy 1 over 1 000 Monte Carlo simulations of the 10 000 patients cohort. We sampled distributions of the following parameters: proportions of inappropriate diagnosis, severe form of infection, patients colonised or infected with ESBL, cost of hospital day and cost of ASP consultation.

Other parameters were kept to their initial values (see Table 2 in technical appendix)

**Results**

Basic analysis results for the impact of different ASP strategies are shown in Table 2. “Strategy 1 - D1 interventions’ and “Strategy 3 - combined interventions” yielded the lowest number of hospital days over the 5-year period, with respectively 2 899 and 4 346 averted hospital days compared to baseline scenario. Regarding secondary outcomes, Strategy 3 was the most effective in terms of prevented deaths, hospital acquired resistance and readmissions, while being the most expensive strategy. Compared to baseline scenario, Strategy 1 and 3 prevented 17 deaths, and respectively 10 and 16 new resistance acquisition, as well as 15 and 20 hospital readmissions.

Table 2: Main and secondary outcomes of different ASP strategies

Strategy	Costs	Number of hospital days	Number of averted days*	Deaths	Resistance acquis.	Re-admissions	Length of stay (mean)
Baseline	52 543 559,40 €	101 754		458	316	3 762	7.4
Strategy 1	53 299 189,41 €	98 855	-2 899	441	306	3 747	7.2
Strategy 2	53 177 263,61 €	100 394	-1 360	458	311	3 758	7.3
Strategy 3	53 881 460,72 €	97 408	-4 346	441	300	3 742	7.1

\* compared to baseline

From the cost-effectiveness analysis, “Strategy 2 - D3 interventions” was subject to extended dominance as less effective and more costly than “Strategy 1- D1 interventions”. When dominated strategies were excluded, Strategy 1 compared to baseline was cost-effective with a ICER of 260.65€ per averted day, and Strategy 3 offered an extra 1 447 averted hospital days compared to strategy 1 for an increased cost of 582 271,31 € (ICER of 402.40€ per averted hospital day). Regarding secondary outcomes, strategy 3 was slightly more effective than strategy 1. Both favourable strategies indicated that focusing on appropriate empirical treatment help reducing the number of hospital days and especially coupled with Day 3 reassessment, offering the highest effectiveness of all strategies.

Table 3: Cost-effectiveness analysis results of different ASP strategies

Strategy	Incremental Cost*	Incremental Effectiveness (averted hospital days)	Dominance	Incr. cost (excluding dominated)	Incr. eff. (excluding dominated)	ICER (cost €/averted hospital day)
Baseline	- €	-	undominated			
Strategy 2	633 704,22 €	-1 360	ext. dominated			
Strategy 1	121 925,79 €	-1 540	undominated	755 630,01 €	-2 899**	260,65 €
Strategy 3	582 271,31 €	-1 447	undominated	582 271,31 €	-1 447***	402,40 €

\* compared to the previous strategy

\*\* compared to baseline

\*\*\* compared to Strategy 1

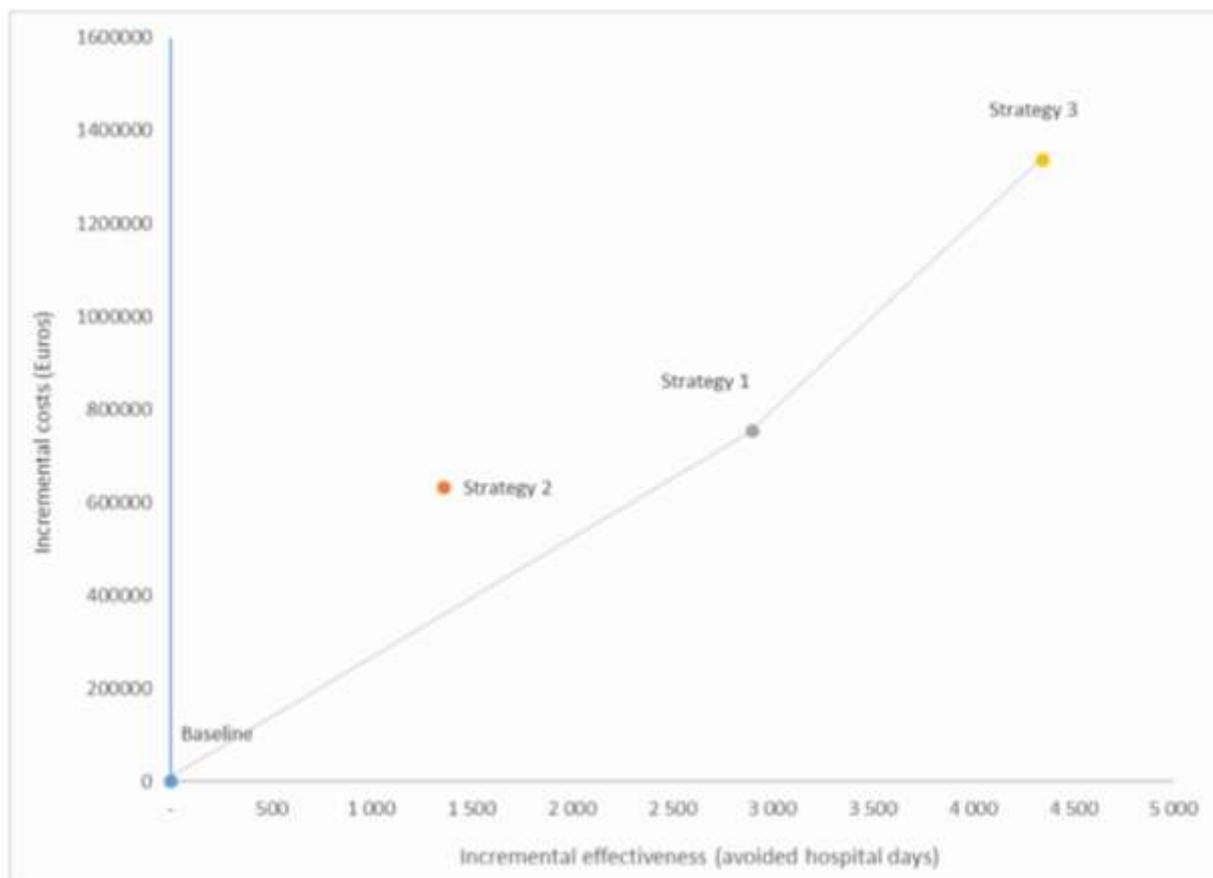


Figure 3: Cost-effectiveness plane showing the incremental effectiveness (hospital-day avoided) and the incremental costs relative to Base case scenario. Strategy 2 was subject to extended dominance as it lied on the left of the efficiency frontier (grey line). The ICER comparing Strategy 1 to Base case and Strategy 3 to Strategy 1 were of 260.65€ and 402.40 € per averted hospital day respectively.

### Sensitivity analyses

One-way DSA was performed on the total number of hospital days in the baseline scenario. The proportion of severe infection had the highest effect on the outcome, with a lower proportion associated with a decrease in hospital days (Figure 4). There was a difference of 16 000 hospital-days between the lower value (4% of severe infection) and the highest value (25% of severe infection). The proportions of unconfirmed diagnosis and of ESBL-infected or colonised non-severe patients also had an impact on the results, while the appropriateness of empirical therapy and treatment reassessment at day 3 had a less significant impact on the number of hospital days.

From the 1 000 Monte-Carlo simulations conducted in the PSA, Strategy 3 allowed to avert 1390 more hospital days on average compared to Strategy 1, for a mean incremental cost of 615 490.14 €. The average ICER comparing the two strategies was of 443€ (range: 261€ to 635€) and 19.2% of ICER were under the base case analysis ICER (402€) (Figure 5). Figure 6 depicted the cumulative probability for the ICER to be under a certain cost per averted day; 85% of the ICER comparing Strategy 3 to Strategy 1 were under 500€.

## Effacité et coût-efficacité des programmes hospitaliers de bon usage des antibiotiques

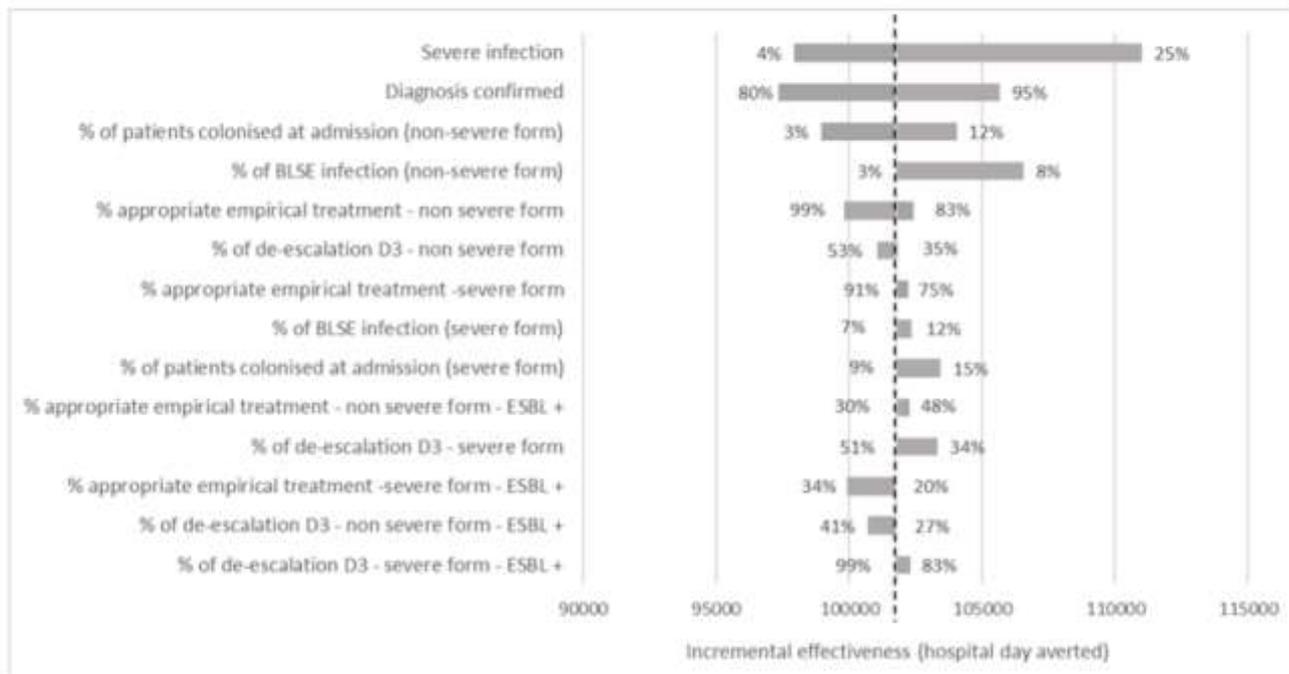


Figure 4: Tornado diagram for the total number of hospital days. Each horizontal bar represents the outcome changes associated with the parameter's range (lower and upper values detailed on the figure).

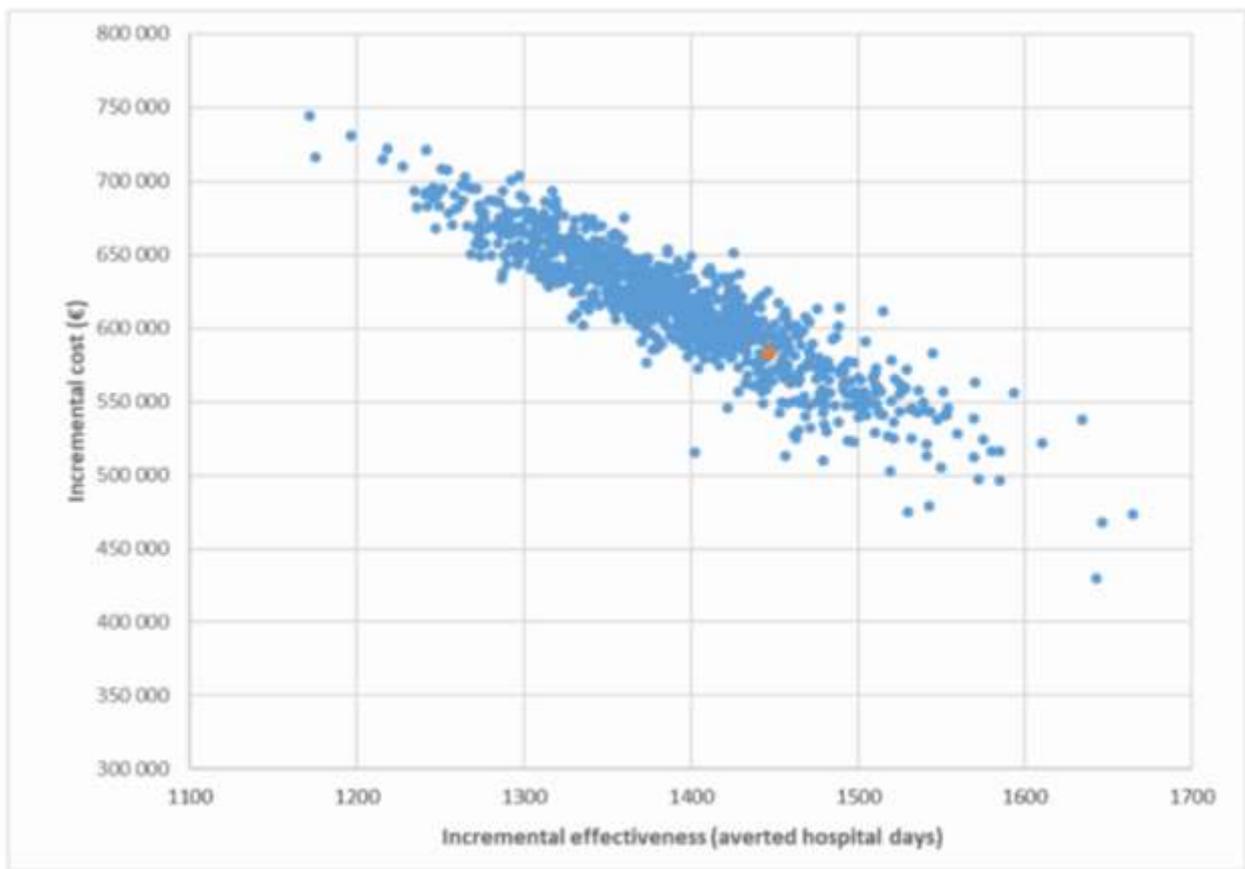


Figure 5: Scatter plot of ICER comparing strategy 3 vs strategy 1 over 1 000 Monte Carlo simulations. The orange dot represents the base case analysis ICER (402€).

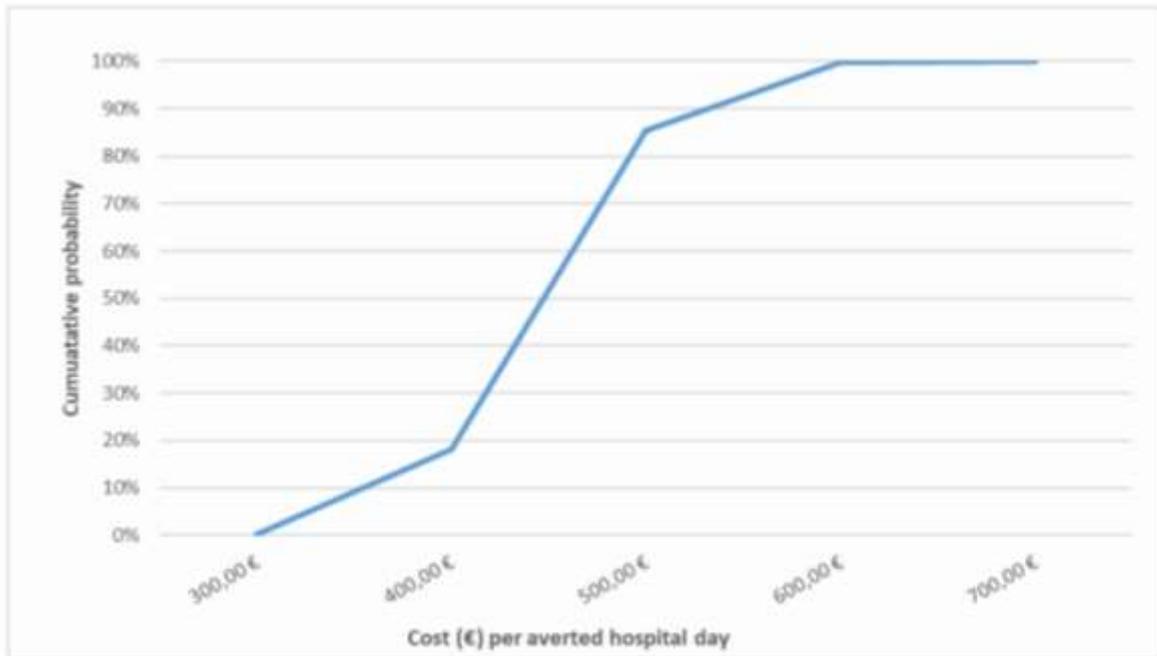


Figure 6: Probabilistic sensitivity analysis comparing Strategy 3 to strategy 1. The figure depicts the cumulative probability for the ICER to be under the cost in Euros on the X-axis.

### Discussion

Using modelling techniques, our study compared several strategies to improve antimicrobial use in hospitals. Our analyses found that ASP interventions had an impact on the number of hospital days and prevented more than 4 000 hospital days over 5 years. We also concluded that strategies focusing on day 1 were cost-effective. Strategy 3, combining D1 and D3 interventions, was the most effective strategy, regarding the main outcome - averted hospital days - but also the secondary outcomes. This strategy was associated with the lowest number of deaths, in-hospital acquired resistance and readmissions. However, Strategy 3 was more expensive than Strategy 1, with an incremental cost per averted hospital day of 402€; under budgetary constraint, Strategy 1 could be preferred despite being modestly less effective.

Interventions performed at day 1 had the strongest effect on averted hospital days, as they resulted more often in appropriate initial antimicrobial therapy. Early appropriate antimicrobial therapy was associated with a reduction of LOS, and even mortality in severe cases of infection, such as sepsis and septic shock [29–34]. Patients with a MDR infection were less likely to receive an appropriate empirical therapy compared to non-MDR infected patients and ASP early intervention can help the physician to take into account potential risk factors when considering the initial therapy [19,20,35–37]. Moreover, an appropriate treatment reduces the risk of relapse and hospital readmission [20,30]. Increasing the proportion of appropriate empirical therapy is intrinsically associated with the opportunity to deescalate [29,38]. In reverse, treatment escalation in case of inappropriate empirical choice would increase both treatment duration and LOS [16,34,39]. One other input of ASP at an early stage is to avoid unnecessary antimicrobial initiation, in case of asymptomatic bacteriuria for instance or to avoid the use of a broad-spectrum antibiotic when not necessary [40,41].

Interventions at day 3 were also associated with favourable outcomes. Prospective post-prescription review – often combined with direct communication – was proven to be an effective way to increase antimicrobial treatment reassessment and de-escalation specifically [42–44]. Despite microbiological evidence of the possibility to deescalate to a more limited spectrum, a high proportion of treatment are unnecessarily continued with a broad-spectrum molecule [39,45]. Moreover, the presence of MDR pathogens in microbiological results might restrain physician's decision to deescalate the treatment, or even prompt the choice to escalate therapy [38,46]. ASP support may help the physician to overcome barriers or uncertainty regarding a change of therapy. In the same way, a higher frequency of discontinuation of no longer needed antimicrobial treatment was described in the literature [47–49].

Our model was based on many assumptions. We assumed that de-escalation of initial therapy induced a 1-day reduction in LOS and that 75% of initial active therapies were deescalated with ASP intervention. The reduction of LOS following ASP implementation is still controversial and some studies even reported an increased duration of stay [50,51]. However, we chose a conservative approach with a reduction in LOS of 1 day after ASP intervention, based on a meta-analysis [52]. Several studies, reported a higher reduction - though not always reaching statistical significance [33]. In a recent systematic review, Nathwani reported an average decrease in LOS, for all types of infection, of 3.24 days after ASP implementation in studies of statistical significance [12]. Several mechanisms could explain the observed reduction of LOS after ASP implementation: earlier patient's discharge after switching from intra-venous to oral therapy or earlier improvement of clinical condition due to appropriate empirical therapy [33,50,53,54]. Furthermore, we focused on community-acquired

infections, which was the reason of hospitalisation; several studies did conclude to a reduction in LOS after ASP intervention for community-acquired infections [33,44]. We did not consider hospital-acquired infections, often associated with longer LOS, as patients were admitted for another condition and often affected by co-morbidities. One other assumption of our model was that escalation of inappropriate empirical therapy increased the LOS of 2 days, which could be explained by a longer antibiotic treatment course and a potential longer time to clinical cure [16,55].

In our results, the differences between strategies, and compared to baseline scenario, were limited especially on secondary outcomes. For instance, only 5 to 16 resistance acquisitions were prevented with ASP strategies. This can be explained by low rates of ESBL acquisition among medicine patients: 4.4% in study conducted on an internal medicine ward in Switzerland, 2.6% in an older American study [56,57]. Infection prevention programmes have contributed to limit the risk of transmission of resistant pathogens and subsequent infection [58,59]. Moreover, risk factors for colonisation are more often present among severe patients: ICU stays, procedures (i.e. mechanical ventilation), broad-spectrum antibiotics use; a prolonged hospital stay is also associated with acquisition of ESBL carriage [60]. In our model, we included a relatively low proportion of severe patients (12%), and all-patients average LOS was around 7 days. In addition, we focused on a set of common urinary infections, usually benign, which would explain the low impact on mortality (17 deaths prevented with Strategy 1 and 3, none with Strategy 2).

Therefore, we might have underestimated the impact of ASP strategies as ASP teams deal with all types of infection and are frequently solicited for severe cases. The overall benefit would be more significant when reflecting the panel of hospitalised infections and could represent larger savings at the hospital level.

Due to the complexity of the model structure, we were not able to neither differentiate narrow- from broad-spectrum antimicrobials, nor include treatment duration. Yet, avoiding the use or reducing treatment duration, especially of broad-spectrum antimicrobials, would have both individual and ecological effects. Many studies highlighted significant reduction of broad-spectrum antimicrobial use and treatment duration after the introduction of ASP intervention [45,52,54]. Beyond the impact on resistance rates and hospital-acquired infections, reducing broad-spectrum use would limit the emergence of *Clostridium difficile* infections [61,62]. Antibiotic-resistant bacteria transmission is an important issue for hospitals and subsequent nosocomial infections represent substantial costs. A model including the prevention of those unwanted consequences would probably show a higher ASP effectiveness and cost-effectiveness.

Previous works concluded that ASP were cost-effective: Ramos concluded that implementing a programme in critical care units was associated with a cost per avoided resistance of 7 342€ and cost-per-life-years gained of 9 788€ [63]. A Brazilian study concluded that a bundled ASP was cost-effective compared to a conventional programme, with an ICER per avoided 30-day death of 19 287.54 US\$ [64]. Another cost-effectiveness analysis demonstrated that implementing ASP for bacteraemia resulted in an ICER of 2 367 US\$ per quality-adjusted life years (QALY) gained [65]. However, the main difficulty to conclude about the cost-effectiveness of ASP implementation is the variety of outcomes for effectiveness and included costs, and the heterogeneity of evaluated ASP interventions [11,13–15].

In this context of poor proper economical evaluations of ASP, our work provides useful information for decision makers regarding ASP implementation; we reported several outcomes, including clinical

impact (résistance acquisition and deaths). Our financial estimation included healthcare related costs, including time spent by a dedicated team to perform ASP activities. In addition, we compared simultaneously several interventions to promote appropriate antibiotic use – not only ASP versus no ASP. Eventually, we were able to include longer-term consequences through readmissions and mechanisms of community colonisation and decolonisation over time.

Our study also has several limitations: 1) the main limit could be the over-estimation of savings associated with a reduction in LOS. We considered all hospital days having the same impact on hospital budget, but it is well known that the first days of hospitalisation mobilise the largest part of the costs [11]. However, we could consider that freeing hospital days increase beds availability for new admissions. 2) We conducted the study from the hospital perspective and the benefits of ASP could have been greater, especially if we were able to link hospital and community consequences, in the context of growing resistance rates in the last setting [11,13]. 3) Most of the model parameters came from the literature and the collected data may not reflect the French situation or particular hospital settings [13]. 4) Regarding the ASP strategies tested, we did neither consider rapid technology tools as they are usually part of a larger programme and associated to ASP team support to be fully effective, nor restrictive interventions [66–68]. Such measures, like pre-authorisation for the prescription of restricted antibiotics or automatic stop order, are not common in France and require information technology frequently lacking in French hospitals. Furthermore, from our previous work, it did not seem that hospitals and ASP teams aim at developing restrictive interventions [69]. However, further work could combine ASP audits and consultation service with restrictive measures, to estimate a potential increase in benefit or cost reduction.

### Conclusion

Compared to no intervention, ASP proactive interventions were more effective, even with a conservative approach and an over-simplified model. All strategies allowed a reduction in LOS and reflected an improvement in patient care with fewer in-hospital deaths, resistance acquisitions, and readmissions, which lead us to conclude that ASP interventions should be implemented in hospitals, as they dominated standard care. Moreover, the additional cost for an intervention that aims at improving diagnosis and initial antimicrobial treatment was of 260€ per averted day. In case we underestimated the positive impact of ASP, or if we had included in our model other potential benefits that would conduct to cost savings, the ICER could even be lower. Future studies and other modelling designs are needed to confirm that investment in a programme to promote appropriate antibiotic use is justified from a hospital perspective.

- [1] Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014;14:13. doi:10.1186/1471-2334-14-13.
- [2] Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7. doi:10.1186/s13756-018-0336-y.
- [3] Carlet J, Le Coz P. Together, let's save antibiotics. Proposals of the special working group for keeping antibiotics effective 2015.
- [4] Gandra S, Barter DM, Laxminarayan R. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? *Clinical Microbiology and Infection* 2014;20:973–80. doi:10.1111/1469-0691.12798.
- [5] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2016. 2017.
- [6] Dar OA, Hasan R, Schlundt J, Harbarth S, Caleo G, Dar FK, et al. Exploring the evidence base for national and regional policy interventions to combat resistance. *Lancet* 2016;387:285–95. doi:10.1016/S0140-6736(15)00520-6.
- [7] Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51-77. doi:10.1093/cid/ciw118.
- [8] MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ, ET DES DROITS DES FEMMES, Direction générale de l'offre de soins. Instruction DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS n o 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 2015.
- [9] Le Coz P, Carlet J, Roblot F, Pulcini C. Human resources needed to perform antimicrobial stewardship teams' activities in French hospitals. *Med Mal Infect* 2016;46:200–6. doi:10.1016/j.medmal.2016.02.007.
- [10] Pulcini C, Morel CM, Tacconelli E, Beovic B, de With K, Goossens H, et al. Human resources estimates and funding for antibiotic stewardship teams are urgently needed. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:785–7. doi:10.1016/j.cmi.2017.07.013.
- [11] Dik J-WH, Vemer P, Friedrich AW, Hendrix R, Lo-Ten-Foe JR, Sinha B, et al. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs—a systematic review. *Frontiers in Microbiology* 2015;6. doi:10.3389/fmicb.2015.00317.
- [12] Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:35. doi:10.1186/s13756-019-0471-0.
- [13] Coulter S, Merollini K, Roberts JA, Graves N, Halton K. The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2015;46:140–9. doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.04.007.
- [14] Ibrahim NH, Maruan K, Mohd Khairy HA, Hong YH, Dali AF, Neoh CF. Economic Evaluations on Antimicrobial Stewardship Programme: A Systematic Review. *J Pharm Pharm Sci* 2017;20:397–406. doi:10.18433/J3NW7G.
- [15] Naylor NR, Zhu N, Hulscher M, Holmes A, Ahmad R, Robotham JV. Is antimicrobial stewardship cost-effective? A narrative review of the evidence. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:806–11. doi:10.1016/j.cmi.2017.06.011.
- [16] MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection: Outcomes of ESBL-EK UTI. *Journal of Hospital Medicine* 2014;9:232–8. doi:10.1002/jhm.2157.

- [17] Maslikowska JA, Walker S a. N, Elligsen M, Mittmann N, Palmay L, Daneman N, et al. Impact of infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* species on outcome and hospitalization costs. *J Hosp Infect* 2016;92:33–41. doi:10.1016/j.jhin.2015.10.001.
- [18] Tumbarello M, Trearichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, et al. Identifying Patients Harboring Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae on Hospital Admission: Derivation and Validation of a Scoring System. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2011;55:3485–90. doi:10.1128/AAC.00009-11.
- [19] Cardwell SM, Crandon JL, Nicolau DP, McClure MH, Nailor MD. Epidemiology and economics of adult patients hospitalized with urinary tract infections. *Hospital Practice* 2016;44:33–40. doi:10.1080/21548331.2016.1133214.
- [20] Bosch-Nicolau P, Falcó V, Viñado B, Andreu A, Len O, Almirante B, et al. A Cohort Study of Risk Factors That Influence Empirical Treatment of Patients with Acute Pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01317-17. doi:10.1128/AAC.01317-17.
- [21] Hagel S, Makarewicz O, Hartung A, Weiß D, Stein C, Brandt C, et al. ESBL colonization and acquisition in a hospital population: The molecular epidemiology and transmission of resistance genes. *PLoS ONE* 2019;14:e0208505. doi:10.1371/journal.pone.0208505.
- [22] de La Blanchardière A, Dargère S, Guérin F, Daurel C, Saint-Lorant G, Verdon R, et al. Non-carbapenem therapy of urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2015;45:169–72. doi:10.1016/j.medmal.2015.03.003.
- [23] Micek ST, Hampton N, Kollef M. Risk Factors and Outcomes for Ineffective Empiric Treatment of Sepsis Caused by Gram-Negative Pathogens: Stratification by Onset of Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62. doi:10.1128/AAC.01577-17.
- [24] Barbier F, Pommier C, Essaïed W, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Ruckly S, et al. Colonization and infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1088–97. doi:10.1093/jac/dkv423.
- [25] Razazi K, Mekontso Dessap A, Carteaux G, Jansen C, Decousser J-W, de Prost N, et al. Frequency, associated factors and outcome of multi-drug-resistant intensive care unit-acquired pneumonia among patients colonized with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Ann Intensive Care* 2017;7:61. doi:10.1186/s13613-017-0283-4.
- [26] Zahar J-R, Lesprit P, Ruckly S, Eden A, Hikombo H, Bernard L, et al. Predominance of healthcare-associated cases among episodes of community-onset bacteraemia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:67–73. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.09.032.
- [27] Shaw E, Benito N, Rodríguez-Baño J, Padilla B, Pintado V, Calbo E, et al. Risk factors for severe sepsis in community-onset bacteraemic urinary tract infection: impact of antimicrobial resistance in a large hospitalised cohort. *J Infect* 2015;70:247–54. doi:10.1016/j.jinf.2014.09.011.
- [28] Huang Y-WY, Alleyne A, Leung V, Chapman M. Urosepsis Due to Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*: A Retrospective, Single-Centre Review of Risk Factors and Clinical Outcomes. *Can J Hosp Pharm* 2018;71:119–27.
- [29] Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escosca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40:32–40. doi:10.1007/s00134-013-3077-7.
- [30] Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Fan W, Shorr AF. 30-day readmission, antibiotics costs and costs of delay to adequate treatment of Enterobacteriaceae UTI, pneumonia, and sepsis: a retrospective cohort study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 2017;6. doi:10.1186/s13756-017-0286-9.

- [31] Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesin A, Vesim A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011;39:1886–95. doi:10.1097/CCM.0b013e31821b827c.
- [32] Camins BC, King MD, Wells JB, Gooze HL, Patel M, Kourbatova EV, et al. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:931–8. doi:10.1086/605924.
- [33] van den Bosch CMA, Hulscher MEJL, Akkermans RP, Wille J, Geerlings SE, Prins JM. Appropriate antibiotic use reduces length of hospital stay. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:923–32. doi:10.1093/jac/dkw469.
- [34] Lee SS, Kim Y, Chung DR. Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis. *J Infect* 2011;62:159–64. doi:10.1016/j.jinf.2010.10.009.
- [35] Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2014;18:596. doi:10.1186/s13054-014-0596-8.
- [36] Frakking FNJ, Rottier WC, Dorigo-Zetsma JW, van Hattem JM, van Hees BC, Kluytmans JAJW, et al. Appropriateness of empirical treatment and outcome in bacteremia caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3092–9. doi:10.1128/AAC.01523-12.
- [37] Bedoin M, Cazorla C, Lucht F, Berthelot P, Boyer M, Carricajo A, et al. Risk factors for quinolone-resistance in women presenting with *Escherichia coli* acute pyelonephritis. *Med Mal Infect* 2014;44:206–16. doi:10.1016/j.medmal.2014.02.003.
- [38] Gonzalez L, Cravoisy A, Barraud D, Conrad M, Nace L, Lemarié J, et al. Factors influencing the implementation of antibiotic de-escalation and impact of this strategy in critically ill patients. *Crit Care* 2013;17:R140. doi:10.1186/cc12819.
- [39] De Bus L, Denys W, Catteeuw J, Gadeyne B, Vermeulen K, Boelens J, et al. Impact of de-escalation of beta-lactam antibiotics on the emergence of antibiotic resistance in ICU patients: a retrospective observational study. *Intensive Care Med* 2016;42:1029–39. doi:10.1007/s00134-016-4301-z.
- [40] MacLaggan TD, Le CP, Iverson KA, Ellis CL, Allard J, Wilcox-Carrier TJ, et al. The clinical impact of a urinary tract infection management bundle in a tertiary-care teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40:72–8. doi:10.1017/ice.2018.276.
- [41] Rüttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin Infect Dis* 2004;38:348–56. doi:10.1086/380964.
- [42] Bouchand F, Dinh A, Roux AL, Davido B, Michelon H, Lepointeur M, et al. Implementation of a simple innovative system for postprescription antibiotic review based on computerized tools with shared access. *J Hosp Infect* 2017;95:312–7. doi:10.1016/j.jhin.2016.11.011.
- [43] Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J, et al. What Is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Preprescription Authorization or Postprescription Review With Feedback? *Clin Infect Dis* 2017;64:537–43. doi:10.1093/cid/ciw780.
- [44] Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C. Clinical impact of unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E91–97. doi:10.1111/1469-0691.12062.
- [45] Elligsen M, Walker SAN, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:354–61. doi:10.1086/664757.
- [46] Lee C-C, Lee N-Y, Chen P-L, Hong M-Y, Chan T-Y, Chi C-H, et al. Impact of antimicrobial strategies on clinical outcomes of adults with septic shock and community-onset

- Enterobacteriaceae bacteremia: de-escalation is beneficial. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:158–64. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2015.03.004.
- [47] Collins CD, Kabara JJ, Michienzi SM, Malani AN. Impact of an Antimicrobial Stewardship Care Bundle to Improve the Management of Patients with Suspected or Confirmed Urinary Tract Infection. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2016;37:1499–501. doi:10.1017/ice.2016.199.
- [48] Lesprit P, Landelle C, Girou E, Brun-Buisson C. Reassessment of intravenous antibiotic therapy using a reminder or direct counselling. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:789–95. doi:10.1093/jac/dkq018.
- [49] Gray A, Dryden M, Charos A. Antibiotic management and early discharge from hospital: an economic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2297–302. doi:10.1093/jac/dks194.
- [50] 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* 2016;16:847–56. doi:10.1016/S1473-3099(16)00065-7.
- [51] Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:1209–28. doi:10.1086/678057.
- [52] 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* 2017;2:CD003543. doi:10.1002/14651858.CD003543.pub4.
- [53] Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:188–99. doi:10.1093/jac/dkp131.
- [54] 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* 2016;60:4840–52. doi:10.1128/AAC.00825-16.
- [55] Esteve-Palau E, Solande G, Sánchez F, Sorlí L, Montero M, Güerri R, et al. Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: A matched cohort study. *Journal of Infection* 2015;71:667–74. doi:10.1016/j.jinf.2015.08.012.
- [56] Han JH, Nachamkin I, Zaoutis TE, Coffin SE, Linkin DR, Fishman NO, et al. Risk factors for gastrointestinal tract colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:1242–5. doi:10.1086/668443.
- [57] Pasricha J, Koessler T, Harbarth S, Schrenzel J, Camus V, Cohen G, et al. Carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae among internal medicine patients in Switzerland. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013;2:20. doi:10.1186/2047-2994-2-20.
- [58] Price L, MacDonald J, Melone L, Howe T, Flowers P, Currie K, et al. Effectiveness of national and subnational infection prevention and control interventions in high-income and upper-middle-income countries: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2018;18:e159–71. doi:10.1016/S1473-3099(17)30479-6.
- [59] Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. *Lancet Infect Dis* 2015;15:212–24. doi:10.1016/S1473-3099(14)70854-0.
- [60] Tacconelli E, Górská A, De Angelis G, Lammens C, Restuccia G, Schrenzel J, et al. Estimating the association between antibiotic exposure and colonisation with ESBL-producing Gram negative bacteria: a multicentre, prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2019. doi:10.1016/j.cmi.2019.05.013.
- [61] Leung V, Gill S, Sauve J, Walker K, Stumpo C, Powis J. Growing a “positive culture” of antimicrobial stewardship in a community hospital. *Can J Hosp Pharm* 2011;64:314–20.

- [62] Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson PJ. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:1500–8. doi:10.2146/ajhp110603.
- [63] Ruiz-Ramos J, Frassetto J, Romá E, Poveda-Andres JL, Salavert-Leti M, Castellanos A, et al. Cost-effectiveness analysis of implementing an antimicrobial stewardship program in critical care units. *J Med Econ* 2017;20:652–9. doi:10.1080/13696998.2017.1311903.
- [64] Okumura LM, Riveros BS, Gomes-da-Silva MM, Veroneze I. A cost-effectiveness analysis of two different antimicrobial stewardship programs. *Braz J Infect Dis* 2016;20:255–61. doi:10.1016/j.bjid.2016.02.005.
- [65] Scheetz MH, Bolon MK, Postelnick M, Noskin GA, Lee TA. Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infections: a probabilistic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:816–25. doi:10.1093/jac/dkp004.
- [66] Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Land GA, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1247–54. doi:10.5858/arpa.2012-0651-OA.
- [67] Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Butler BM, Giglio PG, Rand KH. Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;84:159–64. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2015.10.023.
- [68] Buehler SS, Madison B, Snyder SR, Derzon JH, Cornish NE, Saubolle MA, et al. Effectiveness of Practices To Increase Timeliness of Providing Targeted Therapy for Inpatients with Bloodstream Infections: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:59–103. doi:10.1128/CMR.00053-14.
- [69] Perozziello A, Lescure FX, Truel A, Routelous C, Vaillant L, Yazdanpanah Y, et al. Prescribers' experience and opinions on antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a French nationwide survey. *J Antimicrob Chemother* 2019. doi:10.1093/jac/dkz179.

## Discussion

---

### X. Etat des lieux des PBUA en France et points de vue croisés effecteurs-prescripteurs

#### 10.1 Des programmes de bon usage des antibiotiques bien implantés à l'hôpital, mais partiels

De notre travail d'enquête de terrain, nous avons pu constater que les PBUA étaient largement implantés dans les hôpitaux français. Cependant, si l'on tient compte des recommandations internationales, européennes, et nationales, un certain nombre d'outils et d'interventions ne sont pas suffisamment déployés en France (Barlam et al., 2016; Goff et al., 2017; Pollack and Srinivasan, 2014; Pulcini et al., 2018).

Parmi les éléments centraux (« core elements »), la France respecte un certain nombre de recommandations : la désignation d'un référent, responsable du PBUA ; la mise à disposition de guides sur la prescription des antibiotiques et le prise en charge des pathologies infectieuses, adaptés ou non des recommandations nationales ; la constitution d'un comité des anti-infectieux ; la création de listes d'antibiotiques surveillés, à prescription contrôlée ; l'organisation de sessions d'information sur les antibiotiques et l'antibiorésistance aux internes ; la surveillance des résistances bactériennes et des consommations d'antibiotiques. En revanche, un certain nombre d'autres éléments ne sont pas suffisamment développés, bien que recommandés. Par exemple, notre enquête dans les hôpitaux révélait la faible pratique des audits avec retour aux prescripteurs ; une étude française récente conduite dans les unités de réanimation a également souligné ce fait : 36,4% des répondants ont reporté des audits sur les prescriptions (Delannoy et al., 2019). Dans une enquête similaire sur la mise en œuvre des PBUA, menée dans 4 pays européens, Kallen a montré qu'en France les audits étaient réalisés principalement sur la prophylaxie chirurgicale (47%), alors que le suivi des recommandations ou les réévaluations sur la base des résultats microbiologiques ne représentaient que 17% et 19% des audits réalisés (Kallen et al., 2019). Par ailleurs, la plupart des audits réalisés en France diffère des audits « à l'anglo-saxonne », qui correspondent à une revue prospective des prescriptions, fréquemment associée à un retour direct au prescripteur

sur ses pratiques (prospective audit with feedback - PAF) (Livorsi et al., 2016). La France a davantage développé un système d'enquête ponctuelle, sans forcément y associer la démarche « pédagogique » que constitue le retour au prescripteur, alors même qu'elle a fait preuve de son efficacité (Lesprit et al., 2010; Livorsi et al., 2016). De plus, ces démarches ponctuelles sont insuffisantes pour avoir un impact sur les pratiques. Enfin, les résultats de ces enquêtes sont diffusés lors des instances (commission médicale d'établissement (CME), comité des anti-infectieux) mais pas systématiquement aux prescripteurs.

Notre enquête a également révélé que les mesures restrictives étaient faiblement développées en France : pré-autorisation pour la prescription de certaines molécules, arrêt automatique des prescriptions après une durée fixée, réévaluation obligatoire, etc. L'étude de Delannoy a confirmé la faible mise en place de mesures restrictives : 45,9% des répondants reportaient une limite sur la durée de traitement, mais seulement 9,8% évoquaient un arrêt automatique des prescriptions. La réévaluation obligatoire était rapportée par 54,1% des répondants – mais sans arrêt de la dispensation si non fait. On peut toutefois s'interroger sur la pertinence d'implanter ces mesures restrictives, car d'après les résultats de notre enquête auprès des prescripteurs, ils n'y étaient pas favorables. D'autres enquêtes avaient conclu au faible niveau d'adhésion des prescripteurs à ces mesures restrictives (Cotta et al., 2014; Navarro-San Francisco et al., 2013). La principale raison de cette réticence est qu'elles entravent leur autonomie dans la prescription des antibiotiques (Sutthiruk et al., 2017; Venugopalan et al., 2016). Cependant ces mesures permettraient de réduire l'initiation et l'utilisation d'antibiotiques non nécessaires ou inappropriés, et d'optimiser le choix de l'antibiothérapie (Davey et al., 2017; Wagner et al., 2014) ; les mesures restrictives ont également été jugées efficaces pour lutter contre la survenue d'infection à *Clostridium difficile* (Feazel et al., 2014).

Au-delà des interventions, il ressort de notre travail qu'une équipe multidisciplinaire en charge du PBUA était non systématiquement constituée dans les hôpitaux. Dans son enquête, Kallen mentionnait que seuls 42% des hôpitaux français participants rapportaient une équipe multidisciplinaire ; dans la majorité des établissements, une personne seule était en charge du PBUA (Kallen et al., 2019). Cependant, les contours de cette étude étaient différents car elle incluait des établissements de plus petite taille (> 50 lits de court-séjour). Lorsqu'elles existent, il peut y avoir également un manque de collaboration effective entre les acteurs : les équipes multidisciplinaires ont peu tendance à se réunir pour évoquer les problématiques

liées au PBUA (Kallen et al., 2019; Perut et al., 2017). Comme dans notre enquête, Delannoy a montré que le pharmacien était rarement considéré comme membre du PBUA, avait peu d'interactions avec les cliniciens et que les réanimateurs étaient moyennement convaincu de l'utilité de leurs interventions (Delannoy et al., 2019). Les échanges avec les microbiologistes étaient jugés plus utiles, et les interactions étaient plus fréquentes (Delannoy rapportait que 54% des réanimateurs avaient un échange au moins hebdomadaire avec les microbiologistes). Contrairement à d'autres pays européens, les recommandations législatives française ne mettent pas l'accent sur l'équipe multidisciplinaire, mais plutôt sur un référent qui pilote le PBUA (Décret n° 2013-841 du 20 septembre 2013 ; "Instruction DGOS 2015\_Mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des ARS"; Delannoy et al., 2019). Un changement de paradigme doit sans doute s'opérer afin d'élargir aux autres spécialités et compétences favorisant le déploiement des PBUA (Paskovaty et al., 2005; Rocha-Pereira et al., 2017).

### 10.2 Une approche spécifique des PBUA

Nous avons montré qu'en France, les PBUA s'articulent autour de la présence d'un référent, infectiologue dans la majorité des cas, qui dispense des avis - principalement thérapeutiques mais aussi diagnostiques. Ce conseil est le plus fréquemment dispensé à la demande du clinicien (voir résultats détaillés de la structuration des PBUA en Annexe 2). Les avis sont parfois donnés au lit du malade, notamment pour les cas les plus complexes, favorisant l'échange et la discussion avec le clinicien en charge (Delannoy et al., 2019; Kallen et al., 2019). Les effecteurs du PBUA que nous avons interrogés pour ce travail considéraient que leurs tâches étaient d'appuyer les cliniciens dans leurs décisions de prescription d'antibiotiques et la gestion des pathologies infectieuses, d'augmenter la capacité des prescripteurs à prescrire de façon appropriée, mais pas de les restreindre ou de contrôler leurs pratiques. Cette approche persuasive peut toutefois avoir des limites en termes d'efficacité ; les PBUA gagneraient à développer des actions plus interventionnistes et systématiques, avec par exemple des interventions non-sollicitées sur la base des résultats microbiologiques ou la surveillance faite par la pharmacie.

Enfin, en terme de finalité, l'approche adoptée par les effecteurs français pourrait être qualifiée d'« individuelle » : les équipes du PBUA, le référent en particulier, considèrent que leur finalité est d'améliorer le pronostic individuel des patients infectés, dépassant un intérêt

plus collectif de limitation du développement de la résistance bactérienne. Les objectifs et priorités que se donnent les référents et membres des PBUA sont décrits en Annexe 2.

### 10.3 Les limites et les barrières à l'implantation des PBUA

Concernant les prescripteurs, notre enquête a montré qu'ils étaient satisfaits des PBUA en vigueur dans leur établissement car le service proposé et l'aspect non-coercitif correspondait à leurs attentes ; ils apprécient les conseils dispensés et de bénéficier de l'expertise des spécialistes (Cotta et al., 2014; Salsgiver et al., 2018). Majoritairement, les prescripteurs ont déclaré être à l'initiative des demandes d'avis et ne pas expérimenter d'interventions non sollicitées ; cela est sans doute dû au caractère consultatif des recommandations dispensées par le référent, qui s'assimilent aux avis courants échangés entre pairs. En parallèle, les effecteurs soulignaient l'importance de relations collégiales avec leurs confrères, et leur respect de leur autonomie et de leur juridiction en matière de décision médicale. Ces facteurs avaient déjà été soulignés comme facilitant l'adhésion des prescripteurs (Broom et al., 2016; Jeffs et al., 2015; Pakyz et al., 2014). Le pendant de cette approche non confrontationnelle est qu'elle a ses limites : face à des services ou des cliniciens réfractaires, aucune mesure ne sera prise pour empêcher les mauvaises pratiques. Les PBUA bénéficieraient de l'engagement de « local champions » c'est-à-dire des référents dans les services cliniques, interlocuteurs privilégiés des équipes du PBUA, qui facilitent la transmission de messages auprès des médecins et participent à promouvoir les bonnes pratiques en matière de prescription antibiotiques auprès de leurs collègues (Delannoy et al., 2019; Skodvin et al., 2015; Wathne et al., 2018). La démarche participative a également fait ses preuves pour accroître l'adhésion et l'implication des cliniciens au bon usage des antibiotiques (Sikkens et al., 2017).

Ce travail nous a également permis de mettre en avant un certain nombre de freins à l'implantation des PBUA. En premier lieu, le manque de ressources humaines et notamment de temps dédié pour les effecteurs du PBUA qui constituent l'une des limitations majeures du développement de ces programmes et des actions liées (Delannoy et al., 2019; Dickstein et al., 2016; Dodds Ashley et al., 2014; Johannsson et al., 2011). Dans notre enquête sur la structuration des PBUA, nous avons rapporté 0,9 ETP pour 1 000 lits de court-séjour, et près de 30% des établissements n'avaient pas consacré de temps dédié. Ces éléments se rapprochent des résultats d'une autre enquête menée en France récemment, avec 1,2 ETP pour 1 000 lits, et seules 25% des équipes disposant d'un temps plein d'infectiologue (Perut

et al., 2017). Ces chiffres sont en-deçà des recommandations nationales et européennes (Delannoy et al., 2019; Le Coz et al., 2016; “ECDC - Proposals for EU guidelines on the prudent use of .pdf”; Pulcini et al., 2017). Il est également essentiel que les programmes et les équipes bénéficient d’un support structurel: soutien de la direction de l’établissement, avec notamment un soutien financier, et des outils informatiques spécifiques (Dyar et al., 2017b; Kallen et al., 2019; MacDougall and Polk, 2005; Pakyz et al., 2014). Les outils informatiques permettent d’appuyer et faciliter les activités des PBUA ; comme dans notre enquête, l’étude de Kallen rapportait que 57% des équipes n’avaient pas de système permettant d’identifier les patients et les situations requérant leur intervention. De la même façon, seuls 18% des répondants affirmaient disposer d’un outil d’aide à la décision informatisé (Kallen et al., 2019). Un autre frein au déploiement des PBUA dans les hôpitaux serait l’absence de formalisation : bien qu’il existe de nombreuses recommandations concernant la structuration et les interventions à réaliser dans le cadre des PBUA, il n’y a pas de contours réglementaires sur les composantes, les moyens à allouer ou la contractualisation des missions des membres des PBUA et des objectifs à atteindre (Dyar et al., 2017b; Pulcini et al., 2018). Ce manque de formalisation transparaît également dans la manière dont les équipes mènent leurs activités : manque d’objectifs formalisés ou de plan d’action, peu de suivi et valorisation de l’activité, peu d’évaluation de l’impact de leurs interventions, ou coopération informelle entre les acteurs.

Les PBUA en France gagnerait à formaliser leur organisation et leurs missions, et à développer des mesures interventionnistes et systématisées, possibles sur la base d’une véritable collaboration entre effecteurs, dès lors que les moyens humains et technologiques sont assurés.

#### 10.4 Apport de ce travail

Dans ce travail, nous avons présenté les caractéristiques des PBUA, tels qu’ils existent dans les hôpitaux de court séjour d’une certaine taille (plus de 300 lits MCO). Ces informations sont encore peu nombreuses en France à l’heure actuelle, et nous avons montré que l’implantation des PBUA – notamment sur la base des standards européens – est encore partielle. Cela est sans doute encore plus vrai que notre travail se concentrait sur des hôpitaux de grande taille, qui pourraient être plus avancés dans le déploiement des PBUA que les hôpitaux de plus petite taille et mieux pourvus en ressources.

Notre enquête couplée auprès des effecteurs et des utilisateurs des PBUA nous a permis de mettre en avant un décalage entre les mesures en place et les attentes relatives des cliniciens. Les résultats des questionnaires complétés par les prescripteurs ont montré, comme d'autres travaux précédemment, qu'ils souhaitent des interventions au plus près de leur pratique clinique, visant à renforcer leurs capacités à gérer les pathologies infectieuses et la prescription des antibiotiques (Cotta et al., 2014; Venugopalan et al., 2016). Ces interventions seraient plutôt éducatives, et participatives. Par exemple, ils souhaitent que le référent prenne davantage part au staff du service pour discuter de cas cliniques infectieux, ou ils souhaitent disposer de protocoles propres à leur discipline. Au-delà de la session d'information biannuelle dispensée aux internes, les prescripteurs souhaitaient également voir se développer des sessions de formation, sur des cas cliniques concrets.

Les équipes de PBUA pourraient considérer une démarche interventionniste et participative, tout comme le programme pourrait s'inscrire dans un faisceau d'interventions (« care bundle »), qui combinerait mesures persuasives et restrictives, de façon équilibrée afin de ne pas freiner l'adhésion des prescripteurs au programme. Cette démarche nécessite que le PBUA ne repose plus sur le seul référent, mais soit porté par une équipe multidisciplinaire, avec du temps dédié à ces activités. Par ailleurs il est important que les interventions s'intègrent dans la pratique clinique quotidienne des cliniciens ; nous rappelons ici l'intérêt des sciences sociales pour accompagner l'implantation des interventions et leur acceptation par les prescripteurs (Lorenzatto et al., 2018).

## XI. Efficacité et coût-efficacité des PBUA

### 11.1 Des stratégies coût-efficaces

Nous avons démontré dans la troisième partie de cette thèse que malgré un impact faible sur nos critères de jugement, les stratégies des PBUA s'avèrent coût-efficaces. De façon intéressante nous avons vu que les interventions à J1, le jour de l'admission, seule ou combinée avec une intervention à J2-J3 étaient efficaces ; a contrario, la stratégie qui ne se concentre que sur J2-J3, s'avérait dominée.

Les stratégies à J1 augmentaient la part de traitements empiriques adaptés ; l'augmentation de thérapies initiales appropriées va intrinsèquement accroître les opportunités de désescalade, réduire le délai jusqu'à la guérison, et permettre de réduire la durée totale d'exposition aux antibiotiques (Lee et al., 2011; Tumbarello et al., 2010). Par ailleurs une

intervention à J1 permet de limiter l'initiation inutile ou retarder la prescription d'antibiotiques jusqu'à confirmation d'une infection, ainsi que de réduire la part de patients infectieux non traités, à tort. Plusieurs travaux ont estimé la part de thérapie empirique inadaptée et son impact clinique, notamment pour les cas d'infection sévère ou à bactérie résistante (Ferrer et al., 2014; Fraser et al., 2006; Garnacho-Montero et al., 2014; Micek et al., 2018; Shorr et al., 2011). Une étude française avait montré que près de 31% de cas de bactériémies étaient traités de façon non effective ou non traités au moment de l'intervention de l'équipe du PBUA, malgré la communication rapide et direct du laboratoire de microbiologie (Diamantis et al., 2012). Une autre étude menée aux Pays-Bas reportait seulement 37% de thérapie initiale adéquate dans les 24 heures suivant le début des symptômes de bactériémie (Frakking et al., 2013). Ces éléments prouvent l'importance d'une intervention précoce pour initier ou corriger le traitement empirique, puis de l'adapter dès que possible (Bias et al., 2017; De la Chapelle et al., 2019).

Les interventions à J2-J3 étaient également associées à des résultats favorables. La désescalade induirait une réduction de la durée de séjour et l'utilisation d'un spectre plus étroit aurait des conséquences sur le développement de la résistance (De Bus et al., 2016; García-Rodríguez et al., 2019; Liu et al., 2016). Certains travaux mettent également en avant un bénéfice clinique, avec par exemple une réduction de la mortalité (Ohji et al., 2016), mais toutes les études ne convergent pas sur point (Ambaras Khan and Aziz, 2018; Ni Riain et al., 2017). L'absence d'effet délétère de la désescalade constitue cependant un argument important pour sa promotion (Lew et al., 2014; Mathieu et al., 2019; Paul et al., 2016).

La stratégie combinant des interventions à J1 et à J2-J3 a montré la plus forte efficacité tant sur notre critère de jugement principal – le nombre de journées d'hospitalisation évitées – que sur les critères secondaires, comme la mortalité et les réhospitalisations. Cependant cette stratégie représente un coût plus élevé, et en fonction des capacités à financier cette intervention, la stratégie à J1 pourrait être favorisée. Avec un coût incrémental par rapport à la stratégie de base de 260€ par jour d'hospitalisation évitée, l'effort économique à l'échelle de l'hôpital pourrait être absorbable, compte tenu du prix d'une journée d'hospitalisation. Un indicateur composite de l'efficacité, incluant l'impact des stratégies sur les critères ici secondaires, aurait démontré un impact encore plus élevé des PBUA ; les résultats de cette analyse médico-économique peuvent néanmoins éclairer les décideurs sur l'intérêt d'investir dans ces programmes, au-delà du seul critère d'efficience choisi.

## 11.2 Limites de l'analyse

Les analyses coût-efficacité comportent un certain nombre de limites voire de biais, à commencer par l'incertitude autour des données ou sur la structure du modèle. Concernant l'impact ensuite des stratégies, elles reposent sur des études dont la qualité méthodologique est parfois modérée ou faible. Au-delà, nous allons discuter ici d'autres limites propres à ce travail.

### 11.2.1 Les stratégies testées

Car il est encore discuté de savoir si les équipes de PBUA doivent intervenir précocement (J0-J1) ou après que les résultats bactériologiques soient disponibles (J2-J3), nous avons testé deux axes stratégiques en fonction du moment de l'intervention, ainsi qu'une combinaison des deux. En pratique, une intervention systématique au moment de l'admission du patient est compliquée et nécessiterait un infectiologue présent 7 jours/7, 24 heures/24. L'implémentation d'une telle stratégie serait donc bien plus coûteuse que ce que nous avons considéré. Cependant, une visite quotidienne – hors weekends - dans les services pour consulter les dossiers ou voir les patients nouvellement admis pourrait être envisagé, sous réserve de moyens humains suffisants. Par ailleurs, le développement de tests de diagnostic ou d'identification de micro-organismes rapides va également accroître les possibilités d'intervenir précocement et de cibler les interventions.

Nous n'avons cependant pas inclus dans cette analyse coût-efficacité les nouveaux outils technologiques qui pourraient appuyer la pratique clinique. La littérature a cependant mis en avant que l'efficacité de ces techniques étaient accrue lorsqu'elles s'intégraient dans un PBUA (Bookstaver et al., 2017; Meier et al., 2018). De futurs travaux pourraient tester l'apport de ces nouveaux outils, combinés à d'autres stratégies de PBUA.

Nous n'avons pas intégré dans ce travail l'impact des mesures restrictives pour plusieurs raisons : elles sont peu implantées dans les hôpitaux à l'heure actuelle et requièrent des moyens informatiques dont ne disposent pas toutes les équipes ; le niveau d'adhésion des prescripteurs à ces mesures est faible et peut compromettre l'efficacité de cette stratégie. Enfin, nous n'avons pas intégré les mesures restrictives dans le modèle, car leur principal impact serait l'épargne de molécules à large spectre. Dans la mesure où ne distinguons pas le type d'antibiotiques dans notre analyse, nous n'aurions pas pu mettre en avant l'effet de ces mesures. Enfin, la réduction de la consommation des antibiotiques restreints est parfois

associée à une augmentation d'autres molécules, non contrôlées. Un modèle plus complexe est sans doute requis pour évaluer l'impact de mesures restrictives.

### 11.2.2 Sous-estimation de l'impact

Notre travail a probablement sous-estimé l'impact des PBUA pour plusieurs raisons : 1) le choix des pathologies considérées dans le modèle, communes et bénignes la plupart du temps, alors que les équipes du PBUA interviennent pour type d'infection, et fréquemment dans les cas les plus complexes. D'après l'analyse de sensibilité déterministe, la proportion d'infections sévères influait le plus les résultats (nombre de journées d'hospitalisation) ; les bénéfices des PBUA généralisés au panel des patients infectieux hospitalisés pourraient donc être bien plus conséquents. 2) les paramètres de l'impact des interventions étaient conservateurs. Nous avons déterminé par exemple que les interventions à J1 vont augmenter la part des traitements empiriques adaptés ; cependant dans notre modèle, nous avons changé ce paramètre uniquement pour les patients avec une infection à BLSE, qui présentaient des facteurs de risque à l'admission (80% de traitements appropriés). Or, quel que soit le profil du patient, un traitement approprié va participer à la guérison plus rapide du patient et potentiellement réduire sa durée de séjour (Cardwell et al., 2016; Lesprit et al., 2015; Zmarlicka et al., 2016). 3) l'impact du mésusage sur le développement et la transmission de la résistance, ainsi que les conséquences relatives n'ont pas été intégrées dans le modèle. Par exemple, nous n'avons pas inclus les infections nosocomiales, subséquentes à une colonisation, ou celles à *Clostridium difficile*, alors que ces effets adverses peuvent être réduits par les PBUA (Davey et al., 2017; Friedmann et al., 2009; Kaki et al., 2011; Karanika et al., 2016b).

Enfin, les recommandations de la Haute Autorité en Santé en termes d'évaluation médico-économique préconisent de mener des études coût-utilité si la qualité de vie liée à la santé est identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées. Or, dans le cadre d'infections courantes et bénignes (la plupart du temps), la qualité de vie liée à la santé n'est peut-être pas la conséquence la plus importante des interventions. Par ailleurs nous aurions manqué de données sur les années de vie pondérée par la qualité (quality-adjusted life year, QALY) pour ce type de pathologie.

### 11.3 Apport de ce travail

Malgré ses limites, notre travail a plusieurs points forts : il offre la possibilité d'être reproduit pour d'autres pathologies infectieuses, et de pouvoir s'adapter à tous types de prise en charge car il inclue une proportion de patients sévères ayant une prise en charge dans des services spécifiques tels la réanimation. De plus, notre modèle est basé sur des micro-simulations de Markov, permettant d'attribuer des caractéristiques individuelles aux patients et de mémoriser des événements passés qui peuvent influencer leur parcours futur. Bien que nous ne soyons dans une perspective qu'hospitalière (nous ne tenons pas en compte des conséquences ou des coûts en communauté), notre modèle permet de tenir compte du problème grandissant de la résistance dans la communauté, en intégrant des patients déjà colonisés ou infectés à l'admission. Des travaux récents ont montré l'imbrication entre la communauté et l'hôpital, et suggèrent que la majorité des acquisitions au sein de la population générale se fait en communauté plutôt qu'à l'hôpital (Haverkate et al., 2017; Hilty et al., 2012; Knight et al., 2018). L'impact des PBUA pourrait s'avérer encore plus important si la prolifération des bactéries résistantes n'était pas maîtrisée en amont de l'hôpital : pour gérer des cas plus complexes liés à la résistance bactérienne ou participer à limiter la transmission des résistances à l'hôpital.

## Conclusion générale

---

Nous pouvons conclure ce travail en quatre points :

- Il existe des programmes de bon usage des antibiotiques bien instaurés dans les hôpitaux français mais déployés de façon encore trop partielle par rapport aux recommandations internationales et nationales, en raison notamment d'un manque de moyens humains et informatiques. Il est important que malgré l'absence de contours réglementaires clairs sur la structuration et les interventions dans le cadre du PBUA, les équipes formalisent et éventuellement contractualisent avec les directions, leurs missions, moyens et objectifs. Aussi, ces programmes gagneraient à être portés par une équipe pluridisciplinaire effective, qui collaborerait pour augmenter les opportunités d'action.
- Vers le « stewardship » : cette notion difficile à traduire en français renvoie à l'idée de conduire, gérer et superviser, de façon responsable, un programme de bon usage (dans notre contexte) à visée collective. Dans notre travail, nous avons mis en évidence l'approche particulière des PBUA en France : une démarche de service (la dispensation de conseils en antibiothérapie), qui s'inscrit dans des relations collégiales (et non-confrontationnelles) avec les cliniciens, et qui repose sur des mesures persuasives, rarement restrictives. Pour atteindre leurs objectifs, les équipes du PBUA devraient dépasser cette approche individuelle et développer une stratégie locale plus interventionniste pour optimiser l'usage des antibiotiques dans leur établissement, en garantissant les meilleurs soins pour les patients. L'idée est toujours d'être en support des prescripteurs, mais le programme doit également intégrer des interventions non-sollicitées et des mesures restrictives, afin d'assurer des résultats substantiels et pérennes. La littérature sur les PBUA a montré par ailleurs l'efficacité des programmes multifacettes (« care bundle ») qui incluent justement tout un panel d'interventions de différents types. Cette approche basée sur le « stewardship » nécessite aussi que les effecteurs intègrent des interventions qui visent un intérêt collectif d'épargne des antibiotiques afin de limiter le développement des résistances bactériennes. C'est aller au-delà de l'approche individuelle qui prédomine : une meilleure prise en charge individuelle d'un patient, une relation de pair à pair avec un collègue, ....

- Notre analyse coût-efficacité a montré que les stratégies des PBUA sont coût-efficaces, - bien que modérément - notamment celles centrées sur J1, à l'admission. Ces résultats peuvent être utiles aux décideurs – les directeurs d'établissement ou les instances publiques – pour convaincre sur la nécessité d'investir dans les PBUA. Nous avons également montré que les coûts des programmes supportés par les hôpitaux devraient être partiellement compensés par une libération de lits d'hospitalisation, permettant de prendre en charge de nouveaux patients.
  - Notre travail de modélisation esquisse également la problématique de la résistance en communauté. Les PBUA interviennent à l'hôpital, sans possibilité d'action sur l'amont : une proportion de patients hospitalisés sont colonisés ou infectés à l'admission avec des bactéries multi-résistantes. Les PBUA vont permettre une meilleure prise en charge clinique du patient, tout en évitant de renforcer le problème de la résistance ; mais il n'existe pas d'équivalent d'envergure aux PBUA en médecine de ville alors que la majorité des antibiotiques sont prescrits par les généralistes. L'ARS a ainsi recommandé que le conseil en antibiothérapie soit disponible à tout prescripteur, en ville ou dans les établissements de soins ; cela constitue un argument supplémentaire sur la nécessité d'attribuer des moyens suffisants aux équipes, afin de le permettre de réaliser des missions.

L'ensemble des résultats produits dans le cadre de ce travail de thèse pourrait être utile à la fois pour les décideurs mais également pour les personnes en charge de déployer les PBUA au sein de leur établissement. Ces résultats apportent un éclairage nouveau sur l'évaluation de ces programmes, en intégrant les opinions et attentes des prescripteurs, ce qui permet d'envisager des interventions acceptables et utiles selon leur point de vue. Ils renseignent également sur le type d'interventions qui s'avèreraient le plus coût-efficace. Nous espérons que ces résultats seront considérés par les décideurs et les effecteurs, afin d'améliorer le déploiement effectif des PBUA en France.

## Bibliographie

- Abbo, L., Sinkowitz-Cochran, R., Smith, L., Ariza-Heredia, E., Gómez-Marín, O., Srinivasan, A., Hooton, T.M., 2011. Faculty and resident physicians' attitudes, perceptions, and knowledge about antimicrobial use and resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32, 714–718. <https://doi.org/10.1086/660761>
- Akkerman, A.E., Kuyvenhoven, M.M., van der Wouden, J.C., Verheij, T.J.M., 2005. Determinants of antibiotic overprescribing in respiratory tract infections in general practice. *J. Antimicrob. Chemother.* 56, 930–936. <https://doi.org/10.1093/jac/dki283>
- Alves, M., Lemire, A., Decré, D., Margetis, D., Bigé, N., Pichereau, C., Ait-Oufella, H., Baudel, J.-L., Offenstadt, G., Guidet, B., Barbut, F., Maury, E., 2016. Extended-spectrum beta-lactamase--producing enterobacteriaceae in the intensive care unit: acquisition does not mean cross-transmission. *BMC Infect. Dis.* 16, 147. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1489-z>
- Ambaras Khan, R., Aziz, Z., 2018. Antibiotic de-escalation in patients with pneumonia in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 72, e13245. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13245>
- Review on Antimicrobial Resistance. *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations*. 2014.
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2017
- Antimicrobial stewardship programmes in hospitals: implementation of international structure and process indicators (TATFAR) in southwestern France, 2016, n.d. 1.
- Arboe, B., Laub, R.R., Kronborg, G., Knudsen, J.D., 2014. Evaluation of the decision support system for antimicrobial treatment, TREAT, in an acute medical ward of a university hospital. *Int. J. Infect. Dis.* 29, 156–161. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.08.019>
- Armand-Lefèvre, L., Andremont, A., Ruppé, E., 2018. Travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Med Mal Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.02.005>
- Arnaud I., Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin : résultats 2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 106 p. Disponible à partir de l'URL : [www.santepubliquefrance.f](http://www.santepubliquefrance.f)
- Banerjee, R., Teng, C.B., Cunningham, S.A., Ihde, S.M., Steckelberg, J.M., Moriarty, J.P., Shah, N.D., Mandrekar, J.N., Patel, R., 2015. Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing. *Clin. Infect. Dis.* 61, 1071–1080. <https://doi.org/10.1093/cid/civ447>
- Barbier, F., Pommier, C., Essaïed, W., Garrouste-Orgeas, M., Schwebel, C., Ruckly, S., Dumenil, A.-S., Lemiale, V., Mourvillier, B., Clec'h, C., Darmon, M., Laurent, V., Marcotte, G., Lucet, J.-C., Souweine, B., Zahar, J.-R., Timsit, J.-F., OUTCOMEREA Study Group, 2016. Colonization and infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 1088–1097. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv423>
- Barlam, T.F., Cosgrove, S.E., Abbo, L.M., MacDougall, C., Schuetz, A.N., Septimus, E.J., Srinivasan, A., Dellit, T.H., Falck-Ytter, Y.T., Fishman, N.O., Hamilton, C.W., Jenkins, T.C., Lipsett, P.A., Malani, P.N., May, L.S., Moran, G.J., Neuhauser, M.M., Newland, J.G., Ohl, C.A., Samore, M.H., Seo, S.K., Trivedi, K.K., 2016. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin. Infect. Dis.* 62, e51-77. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>

- Barlow, G., Nathwani, D., Myers, E., Sullivan, F., Stevens, N., Duffy, R., Davey, P., 2008. Identifying barriers to the rapid administration of appropriate antibiotics in community-acquired pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 61, 442–451. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm462>
- Baysari, M.T., Lehnbohm, E.C., Li, L., Hargreaves, A., Day, R.O., Westbrook, J.I., 2016. The effectiveness of information technology to improve antimicrobial prescribing in hospitals: A systematic review and meta-analysis. *Int J Med Inform* 92, 15–34. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2016.04.008>
- Bell, B.G., Schellevis, F., Stobberingh, E., Goossens, H., Pringle, M., 2014. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect. Dis.* 14, 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>
- Beović, B., Pulcini, C., Dumartin, C., Béraud, G., Nerat, B., Maurel, C., Doušak, M., Čižman, M., LEASH Study Group on behalf of ESCMID Study Group for Antimicrobial Stewardship (ESGAP), 2018. Legal framework of antimicrobial stewardship in hospitals (LEASH): a European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) cross-sectional international survey. *Int. J. Antimicrob. Agents.* <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.07.019>
- Bias, T.E., Vincent, W.R., Trustman, N., Berkowitz, L.B., Venugopalan, V., 2017. Impact of an antimicrobial stewardship initiative on time to administration of empirical antibiotic therapy in hospitalized patients with bacteremia. *Am J Health Syst Pharm* 74, 511–519. <https://doi.org/10.2146/ajhp160096>
- Birgand, G., Armand-Lefevre, L., Lolom, I., Ruppe, E., Andremont, A., Lucet, J.-C., 2013. Duration of colonization by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae after hospital discharge. *Am J Infect Control* 41, 443–447. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2012.05.015>
- Birgand, G., Johansson, A., Szilagyi, E., Lucet, J.-C., 2015. Overcoming the obstacles of implementing infection prevention and control guidelines. *Clin. Microbiol. Infect.* 21, 1067–1071. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.09.005>
- Birgand, G., Schwarzinger, M., Perozziello, A., Lolom, I., Pelat, C., Armand-Lefevre, L., Buzzi, J.-C., Andremont, A., Yazdanpanah, Y., Lucet, J.-C., 2014. Prolonged hospital stay, an adverse effect of strict national policy for controlling the spread of highly resistant microorganisms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35, 1427–1429. <https://doi.org/10.1086/678425>
- Bond, S.E., Chubaty, A.J., Adhikari, S., Miyakis, S., Boutlis, C.S., Yeo, W.W., Batterham, M.J., Dickson, C., McMullan, B.J., Mostaghim, M., Li-Yan Hui, S., Clezy, K.R., Konecny, P., 2017. Outcomes of multisite antimicrobial stewardship programme implementation with a shared clinical decision support system. *J. Antimicrob. Chemother.* 72, 2110–2118. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx080>
- Bookstaver, P.B., Nimmich, E.B., Smith, T.J., Justo, J.A., Kohn, J., Hammer, K.L., Troficanto, C., Albrecht, H.A., Al-Hasan, M.N., 2017. Cumulative Effect of an Antimicrobial Stewardship and Rapid Diagnostic Testing Bundle on Early Streamlining of Antimicrobial Therapy in Gram-Negative Bloodstream Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 61. <https://doi.org/10.1128/AAC.00189-17>
- Bouchand, F., Dinh, A., Roux, A.L., Davido, B., Michelon, H., Lepointeur, M., Legendre, B., El Sayed, F., Pierre, I., Salomon, J., Lawrence, C., Perronne, C., Villart, M., Crémieux, A.-C., 2017. Implementation of a simple innovative system for postprescription antibiotic review based on computerized tools with shared access. *J. Hosp. Infect.* 95, 312–317. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.11.011>
- Briggs, A.H., Weinstein, M.C., Fenwick, E.A.L., Karnon, J., Sculpher, M.J., Paltiel, A.D., ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force, 2012. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. *Value Health* 15, 835–842. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.04.014>
- Broom, A., Broom, J., Kirby, E., 2014. Cultures of resistance? A Bourdieusian analysis of doctors' antibiotic prescribing. *Soc Sci Med* 110, 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.03.030>
- Broom, J., Broom, A., Plage, S., Adams, K., Post, J.J., 2016. Barriers to uptake of antimicrobial advice in a UK hospital: a qualitative study. *J. Hosp. Infect.* 93, 418–422. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.03.011>
- Buehler, S.S., Madison, B., Snyder, S.R., Derzon, J.H., Cornish, N.E., Saubolle, M.A., Weissfeld, A.S., Weinstein, M.P., Liebow, E.B., Wolk, D.M., 2016. Effectiveness of Practices To Increase Timeliness of Providing Targeted Therapy for Inpatients with Bloodstream Infections: a Laboratory Medicine Best Practices

- Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Microbiol. Rev.* 29, 59–103.  
<https://doi.org/10.1128/CMR.00053-14>
- Cardwell, S.M., Crandon, J.L., Nicolau, D.P., McClure, M.H., Nailor, M.D., 2016. Epidemiology and economics of adult patients hospitalized with urinary tract infections. *Hospital Practice* 44, 33–40.  
<https://doi.org/10.1080/21548331.2016.1133214>
- Caro, J.J., Briggs, A.H., Siebert, U., Kuntz, K.M., ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force, 2012. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health* 15, 796–803.  
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.06.012>
- Cassini, A., Högberg, L.D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G.S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M.E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D.A., Oliveira, T.C., Struelens, M.J., Suetens, C., Monnet, D.L., Strauss, R., Mertens, K., Struyf, T., Catry, B., Latour, K., Ivanov, I.N., Dobrova, E.G., Andrašević, A.T., Soprek, S., Budimir, A., Paphitou, N., Žemlicková, H., Olsen, S.S., Sönksen, U.W., Märtin, P., Ivanova, M., Lyytikäinen, O., Jalava, J., Coignard, B., Eckmanns, T., Sin, M.A., Haller, S., Daikos, G.L., Gikas, A., Tsiodras, S., Kontopidou, F., Tóth, Á., Hajdu, Á., Guólaugsson, Ó., Kristinsson, K.G., Murchan, S., Burns, K., Pezzotti, P., Gagliotti, C., Dumpis, U., Liuimiene, A., Perrin, M., Borg, M.A., Greeff, S.C. de, Monen, J.C., Koek, M.B., Elstrøm, P., Zabicka, D., Deptula, A., Hryniewicz, W., Caniça, M., Nogueira, P.J., Fernandes, P.A., Manageiro, V., Popescu, G.A., Serban, R.I., Schréterová, E., Litvová, S., Štefkovicová, M., Kolman, J., Klavs, I., Korošec, A., Aracil, B., Asensio, A., Pérez-Vázquez, M., Billström, H., Larsson, S., Reilly, J.S., Johnson, A., Hopkins, S., 2018. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 0.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
- CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Available at  
<http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>
- Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. 2015. State of the World's Antibiotics, 2015. CDDEP: Washington, D.C.
- Charani, E., Castro-Sanchez, E., Sevdalis, N., Kyratsis, Y., Drumright, L., Shah, N., Holmes, A., 2013. Understanding the determinants of antimicrobial prescribing within hospitals: the role of “prescribing etiquette.” *Clin. Infect. Dis.* 57, 188–196. <https://doi.org/10.1093/cid/cit212>
- Charani, E., Cooke, J., Holmes, A., 2010. Antibiotic stewardship programmes--what's missing? *J. Antimicrob. Chemother.* 65, 2275–2277. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq357>
- Charani, E., Edwards, R., Sevdalis, N., Alexandrou, B., Sibley, E., Mullett, D., Franklin, B.D., Holmes, A., 2011. Behavior change strategies to influence antimicrobial prescribing in acute care: a systematic review. *Clin. Infect. Dis.* 53, 651–662. <https://doi.org/10.1093/cid/cir445>
- Charani, E., Smith, I., Skodvin, B., Perozziello, A., Lucet, J.-C., Lescure, F.-X., Birgand, G., Poda, A., Ahmad, R., Singh, S., Holmes, A.H., 2019. Investigating the cultural and contextual determinants of antimicrobial stewardship programmes across low-, middle- and high-income countries-A qualitative study. *PLoS ONE* 14, e0209847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209847>
- Chatterjee, A., Modarai, M., Naylor, N.R., Boyd, S.E., Atun, R., Barlow, J., Holmes, A.H., Johnson, A., Robotham, J.V., 2018. Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30296-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30296-2)
- Cheng, A.C., Turnidge, J., Collignon, P., Looke, D., Barton, M., Gottlieb, T., 2012. Control of fluoroquinolone resistance through successful regulation, Australia. *Emerging Infect. Dis.* 18, 1453–1460.  
<https://doi.org/10.3201/eid1809.111515>
- Colomb-Cotinat, M., Lacoste, J., Brun-Buisson, C., Jarlier, V., Coignard, B., Vaux, S., 2016. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob Resist Infect Control* 5, 56. <https://doi.org/10.1186/s13756-016-0154-z>

- Cotta, M.O., Robertson, M.S., Tacey, M., Marshall, C., Thursky, K.A., Liew, D., Buising, K.L., 2014. Attitudes towards antimicrobial stewardship: results from a large private hospital in Australia. *Healthcare infection* 19, 89–94. <https://doi.org/10.1071/HI14008>
- Coulter, S., Merollini, K., Roberts, J.A., Graves, N., Halton, K., 2015. The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review. *International Journal of Antimicrobial Agents* 46, 140–149. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.04.007>
- Dar, O.A., Hasan, R., Schlundt, J., Harbarth, S., Caleo, G., Dar, F.K., Littmann, J., Rweyemamu, M., Buckley, E.J., Shahid, M., Kock, R., Li, H.L., Giha, H., Khan, M., So, A.D., Bindayna, K.M., Kessel, A., Pedersen, H.B., Permanand, G., Zumla, A., Røttingen, J.-A., Heymann, D.L., 2016. Exploring the evidence base for national and regional policy interventions to combat resistance. *Lancet* 387, 285–295. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00520-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00520-6)
- Davey, P., Marwick, C.A., Scott, C.L., Charani, E., McNeil, K., Brown, E., Gould, I.M., Ramsay, C.R., Michie, S., 2017. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD003543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub4>
- Davey, P., Peden, C., Charani, E., Marwick, C., Michie, S., 2015. Time for action-Improving the design and reporting of behaviour change interventions for antimicrobial stewardship in hospitals: Early findings from a systematic review. *Int. J. Antimicrob. Agents* 45, 203–212. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.11.014>
- De Angelis, G., Cataldo, M.A., De Waure, C., Venturiello, S., La Torre, G., Cauda, R., Carmeli, Y., Tacconelli, E., 2014. Infection control and prevention measures to reduce the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 69, 1185–1192. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt525>
- De Bus, L., Denys, W., Catteeuw, J., Gadeyne, B., Vermeulen, K., Boelens, J., Claeys, G., De Waele, J.J., Decruyenaere, J., Depuydt, P.O., 2016. Impact of de-escalation of beta-lactam antibiotics on the emergence of antibiotic resistance in ICU patients: a retrospective observational study. *Intensive Care Med* 42, 1029–1039. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4301-z>
- De la Chapelle, M., Holescka, P., Mahieu, R., Rabier, V., Sanderink, D., Vandamme, Y., Pailhories, H., Kempf, M., Abgueguen, P., Dubée, V., 2019. Impact d'un conseil en antibiothérapie sur la prise en charge des patients et la mortalité intra-hospitalière. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 20es Journées Nationales d'Infectiologie - 5-7 juin 2019 - Centre des Congrès de Lyon 49, S7–S8. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.04.035>
- Décret n° 2013-841 du 20 septembre 2013 modifiant les dispositions relatives à la commission médicale d'établissement et aux transformations des établissements publics de santé et à la politique du médicament dans les établissements de santé, 2013. , 2013-841.
- Delannoy, M., Agrinier, N., Charmillon, A., Degand, N., Dellamonica, J., Leone, M., Pulcini, C., Novy, E., 2019. Implementation of antibiotic stewardship programmes in French ICUs in 2018: a nationwide cross-sectional survey. *J. Antimicrob. Chemother.* 74, 2106–2114. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz113>
- Dellit, T.H., Owens, R.C., McGowan, J.E., Gerding, D.N., Weinstein, R.A., Burke, J.P., Huskins, W.C., Paterson, D.L., Fishman, N.O., Carpenter, C.F., Brennan, P.J., Billeter, M., Hooton, T.M., Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America, 2007. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.* 44, 159–177. <https://doi.org/10.1086/510393>
- Derde, L.P.G., Cooper, B.S., Goossens, H., Malhotra-Kumar, S., Willems, R.J.L., Gniadkowski, M., Hryniewicz, W., Empel, J., Dautzenberg, M.J.D., Annane, D., Aragão, I., Chalfine, A., Dumpis, U., Esteves, F., Giamarellou, H., Muzlovic, I., Nardi, G., Petrikkos, G.L., Tomic, V., Martí, A.T., Stammet, P., Brun-Buisson, C., Bonten, M.J.M., MOSAR WP3 Study Team, 2014. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis* 14, 31–39. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70295-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70295-0)

- Deschepper, R., Grigoryan, L., Lundborg, C.S., Hofstede, G., Cohen, J., Kelen, G.V.D., Deliëns, L., Haaijer-Ruskamp, F.M., 2008. Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe? *BMC Health Serv Res* 8, 123. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-8-123>
- Detsis, M., Karanika, S., Mylonakis, E., 2017. ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Colonization With Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit. Care Med.* 45, 705–714. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002253>
- Diamantis, S., Rioux, C., Bonnal, C., Farfour, É., Papy, E., Andremont, A., Yeni, P., Bouvet, É., Lucet, J.-C., 2012. Suitability of initial antibiotic therapy for the treatment of bloodstream infections and the potential role of antibiotic management teams in improving it. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 31, 1667–1671. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1491-8>
- Dickstein, Y., Nir-Paz, R., Pulcini, C., Cookson, B., Beović, B., Tacconelli, E., Nathwani, D., Vatcheva-Dobrevska, R., Rodríguez-Baño, J., Hell, M., Saenz, H., Leibovici, L., Paul, M., 2016. Staffing for infectious diseases, clinical microbiology and infection control in hospitals in 2015: results of an ESCMID member survey. *Clin. Microbiol. Infect.* 22, 812.e9-812.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.06.014>
- Dik, J.-W.H., Hendrix, R., Poelman, R., Niesters, H.G., Postma, M.J., Sinha, B., Friedrich, A.W., 2016. Measuring the impact of antimicrobial stewardship programs. *Expert Rev Anti Infect Ther* 14, 569–575. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1178064>
- Dik, J.-W.H., Vemer, P., Friedrich, A.W., Hendrix, R., Lo-Ten-Foe, J.R., Sinha, B., Postma, M.J., 2015. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs—a systematic review. *Frontiers in Microbiology* 6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00317>
- Dodds Ashley, E.S., Kaye, K.S., DePestel, D.D., Hermsen, E.D., 2014. Antimicrobial stewardship: philosophy versus practice. *Clin. Infect. Dis.* 59 Suppl 3, S112-121. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu546>
- Doernberg, S.B., Abbo, L.M., Burdette, S.D., Fishman, N.O., Goodman, E.L., Kravitz, G.R., Leggett, J.E., Moehring, R.W., Newland, J.G., Robinson, P.A., Spivak, E.S., Tamma, P.D., Chambers, H.F., 2018. Essential Resources and Strategies for Antibiotic Stewardship Programs in the Acute Care Setting. *Clin. Infect. Dis.* 67, 1168–1174. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy255>
- Dyar, O.J., Huttner, B., Schouten, J., Pulcini, C., ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship), 2017a. What is antimicrobial stewardship? *Clin. Microbiol. Infect.* 23, 793–798. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026>
- Dyar, O.J., Tebano, G., Pulcini, C., ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship), 2017b. Managing responsible antimicrobial use: perspectives across the healthcare system. *Clin. Microbiol. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.04.016>
- Edwards, R., Drumright, L., Kiernan, M., Holmes, A., 2011. Covering more Territory to Fight Resistance: Considering Nurses' Role in Antimicrobial Stewardship. *J Infect Prev* 12, 6–10. <https://doi.org/10.1177/1757177410389627>
- Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017, 2017. 12.
- Epelboin, L., Robert, J., Tsyryna-Kouyoumdjian, E., Laouira, S., Meyssonier, V., Caumes, E., MDR-GNB Travel Working Group, 2015. High Rate of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli Carriage and Infection in Hospitalized Returning Travelers: A Cross-Sectional Cohort Study. *J Travel Med* 22, 292–299. <https://doi.org/10.1111/jtm.12211>
- Etienne, C., Pulcini, C., 2015. [Prospective cross-sectional study of antibiotic prescriptions in a sample of French general practitioners]. *Presse Med* 44, e59-66. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.07.022>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2018 European Centre for Disease Prevention and Control, 2017. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2016.

- European Centre for Disease Prevention and Control (Ed.), 2009. The bacterial challenge, time to react: a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents, ECDC/ EMEA joint technical report. ECDC, Stockholm.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans. Stockholm: ECDC; 2017
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
- Falagas, M.E., Tansarli, G.S., Karageorgopoulos, D.E., Vardakas, K.Z., 2014. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Emerg Infect Dis* 20, 1170–1175. <https://doi.org/10.3201/eid2007.121004>
- Falcone, M., Russo, A., Iacovelli, A., Restuccia, G., Ceccarelli, G., Giordano, A., Farcomeni, A., Morelli, A., Venditti, M., 2016. Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Infect.* 22, 444–450. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.016>
- Feazel, L.M., Malhotra, A., Perencevich, E.N., Kaboli, P., Diekema, D.J., Schweizer, M.L., 2014. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 69, 1748–1754. <https://doi.org/10.1093/jac/dku046>
- Ferrer, R., Martin-Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T.M., Townsend, S., Dellinger, R.P., Artigas, A., Schorr, C., Levy, M.M., 2014. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit. Care Med.* 42, 1749–1755. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000330>
- Frakking, F.N.J., Rottier, W.C., Dorigo-Zetsma, J.W., van Hattem, J.M., van Hees, B.C., Kluytmans, J.A.J.W., Lutgens, S.P.M., Prins, J.M., Thijsen, S.F.T., Verbon, A., Vlaminckx, B.J.M., Cohen Stuart, J.W., Leverstein-van Hall, M.A., Bonten, M.J.M., 2013. Appropriateness of empirical treatment and outcome in bacteremia caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57, 3092–3099. <https://doi.org/10.1128/AAC.01523-12>
- Fraser, A., Paul, M., Almasneh, N., Tacconelli, E., Frank, U., Cauda, R., Borok, S., Cohen, M., Andreassen, S., Nielsen, A.D., Leibovici, L., 2006. Benefit of Appropriate Empirical Antibiotic Treatment: Thirty-day Mortality and Duration of Hospital Stay. *The American Journal of Medicine* 119, 970–976. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.034>
- Friedmann, R., Raveh, D., Zartzer, E., Rudensky, B., Broide, E., Attias, D., Yinnon, A.M., 2009. Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL-producing enterobacteriaceae among patients during hospitalization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30, 534–542. <https://doi.org/10.1086/597505>
- Gandra, S., Barter, D.M., Laxminarayan, R., 2014. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? *Clinical Microbiology and Infection* 20, 973–980. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12798>
- García-Rodríguez, J.F., Bardán-García, B., Peña-Rodríguez, M.F., Álvarez-Díaz, H., Mariño-Callejo, A., 2019. Meropenem antimicrobial stewardship program: clinical, economic, and antibiotic resistance impact. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 38, 161–170. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3408-2>
- Garnacho-Montero, J., Gutiérrez-Pizarra, A., Escobedo-Ortega, A., Corcia-Palomo, Y., Fernández-Delgado, E., Herrera-Melero, I., Ortiz-Leyba, C., Márquez-Vácaro, J.A., 2014. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 40, 32–40. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3077-7>
- Ghamrawi, R.J., Kantorovich, A., Bauer, S.R., Pallotta, A.M., Sekeres, J.K., Gordon, S.M., Neuner, E.A., 2017. Evaluation of Antimicrobial Stewardship-Related Alerts Using a Clinical Decision Support System. *Hosp Pharm* 52, 679–684. <https://doi.org/10.1177/0018578717726869>

- Goff, D.A., Kullar, R., Bauer, K.A., File, T.M., 2017. Eight Habits of Highly Effective Antimicrobial Stewardship Programs to Meet the Joint Commission Standards for Hospitals. *Clin. Infect. Dis.* 64, 1134–1139. <https://doi.org/10.1093/cid/cix065>
- Grohs, P., Podglajen, I., Guerot, E., Bellenfant, F., Caumont-Prim, A., Kac, G., Tillecovidin, B., Carbonnelle, E., Chatellier, G., Meyer, G., Fagon, J.Y., Gutmann, L., 2014. Assessment of five screening strategies for optimal detection of carriers of third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in intensive care units using daily sampling. *Clin. Microbiol. Infect.* 20, O879-886. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12663>
- Gulliford, M.C., Dregan, A., Moore, M.V., Ashworth, M., Staa, T. van, McCann, G., Charlton, J., Yardley, L., Little, P., McDermott, L., 2014. Continued high rates of antibiotic prescribing to adults with respiratory tract infection: survey of 568 UK general practices. *BMJ Open* 4, e006245. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006245>
- Gurieva, T., Dautzenberg, M.J.D., Gniadkowski, M., Derde, L.P.G., Bonten, M.J.M., Bootsma, M.C.J., 2018. The Transmissibility of Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae in Intensive Care Units. *Clin. Infect. Dis.* 66, 489–493. <https://doi.org/10.1093/cid/cix825>
- Ha, D.R., Forte, M.B., Olans, R.D., OYong, K., Olans, R.N., Gluckstein, D.P., Kullar, R., Desai, M., Catipon, N., Ancheta, V., Lira, D., Khattak, Y., Legge, J., Nguyen, K.B., Chan, S., Mourani, J., McKinnell, J.A., 2019. A Multidisciplinary Approach to Incorporate Bedside Nurses into Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* <https://doi.org/10.1016/j.jcjq.2019.03.003>
- Han, J.H., Bilker, W.B., Nachamkin, I., Zaoutis, T.E., Coffin, S.E., Linkin, D.R., Hu, B., Tolomeo, P., Fishman, N.O., Lautenbach, E., 2013. The effect of a hospital-wide urine culture screening intervention on the incidence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34, 1160–1166. <https://doi.org/10.1086/673453>
- Haute Autorité de Santé (HAS). Indicateurs de qualité et de sécurité des soins Infections Associées aux Soins. Résultats annexés au rapport 2018 Campagne 2018 - Données 2017
- Haute Autorité de Santé (HAS). Choix méthodologiques pour l'évaluation économique. Octobre 2011.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Indicateur composite de bon usage des antibiotiques version 2 (ICATB2).
- Haute Autorité de Santé (HAS). Indicateurs de qualité et de sécurité des soins Infections Associées aux Soins (ex-Tableau de Bord des Infections Nosocomiales). Résultats nationaux de la campagne 2016 –Données 2015
- Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactérienne en établissement de santé. Avril 2008.
- Haverkate, M.R., Platteel, T.N., Fluit, A.C., Cohen Stuart, J.W., Leverstein-van Hall, M.A., Thijsen, S.F.T., Scharringa, J., Kloosterman, R.C., Bonten, M.J.M., Bootsma, M.C.J., 2017. Quantifying within-household transmission of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria. *Clin. Microbiol. Infect.* 23, 46.e1-46.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.08.021>
- Hilty, M., Betsch, B.Y., Bögli-Stuber, K., Heiniger, N., Stadler, M., Küffer, M., Kronenberg, A., Rohrer, C., Aebi, S., Endimiani, A., Droz, S., Mühlemann, K., 2012. Transmission dynamics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin. Infect. Dis.* 55, 967–975. <https://doi.org/10.1093/cid/cis581>
- Holmes, A.H., Moore, L.S.P., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., Guerin, P.J., Piddock, L.J.V., 2016. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 387, 176–187. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)
- Howard, P., Pulcini, C., Levy Hara, G., West, R.M., Gould, I.M., Harbarth, S., Nathwani, D., ESCMID Study Group for Antimicrobial Policies (ESGAP), ISC Group on Antimicrobial Stewardship, 2015. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.* 70, 1245–1255. <https://doi.org/10.1093/jac/dku497>

- Hulscher, M.E.J.L., Grol, R.P.T.M., van der Meer, J.W.M., 2010. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* 10, 167–175. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70027-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70027-X)
- Hulscher, M.E.J.L., Prins, J.M., 2017. Antibiotic stewardship: does it work in hospital practice? A review of the evidence base. *Clin. Microbiol. Infect.* 23, 799–805. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.017>
- Ibrahim, N.H., Maruan, K., Mohd Khairy, H.A., Hong, Y.H., Dali, A.F., Neoh, C.F., 2017. Economic Evaluations on Antimicrobial Stewardship Programme: A Systematic Review. *J Pharm Pharm Sci* 20, 397–406. <https://doi.org/10.18433/J3NW7G>
- Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits de la femme. Direction générale de l'offre de soins. Instruction DGOS 2015\_Mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des ARS.
- Jamal, W., Al Roomi, E., AbdulAziz, L.R., Rotimi, V.O., 2014. Evaluation of Curetis Unyvero, a multiplex PCR-based testing system, for rapid detection of bacteria and antibiotic resistance and impact of the assay on management of severe nosocomial pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 52, 2487–2492. <https://doi.org/10.1128/JCM.00325-14>
- Jeffs, L., Thampi, N., Maione, M., Steinberg, M., Morris, A.M., Bell, C.M., 2015. A Qualitative Analysis of Implementation of Antimicrobial Stewardship at 3 Academic Hospitals: Understanding the Key Influences on Success. *Can J Hosp Pharm* 68, 395–400.
- Johannsson, B., Beekmann, S.E., Srinivasan, A., Hersh, A.L., Laxminarayan, R., Polgreen, P.M., 2011. Improving antimicrobial stewardship: the evolution of programmatic strategies and barriers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32, 367–374. <https://doi.org/10.1086/658946>
- Jolivet, S., Vaillant, L., Poncin, T., Lolom, I., Gaudonnet, Y., Rondinaud, E., Bendjelloul, G., Lomont, A., Lucet, J.-C., Armand-Lefèvre, L., 2018. Prevalence of carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteria and associated factors in a French hospital. *Clin. Microbiol. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.008>
- Kaki, R., Elligsen, M., Walker, S., Simor, A., Palmay, L., Daneman, N., 2011. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* 66, 1223–1230. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr137>
- Kallen, M.C., Binda, F., Ten Oever, J., Tebano, G., Pulcini, C., Murri, R., Beovic, B., Saje, A., Prins, J.M., Hulscher, M.E.J.L., Schouten, J.A., ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship), 2019. Comparison of antimicrobial stewardship programs in acute care hospitals in four European countries: a cross-sectional survey. *Int. J. Antimicrob. Agents.* <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.06.005>
- Kallen, M.C., Prins, J.M., 2017. A Systematic Review of Quality Indicators for Appropriate Antibiotic Use in Hospitalized Adult Patients. *Infect Dis Rep* 9, 6821. <https://doi.org/10.4081/idr.2017.6821>
- Karanika, S., Karantanos, T., Arvanitis, M., Grigoras, C., Mylonakis, E., 2016a. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin. Infect. Dis.* 63, 310–318. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw283>
- Karanika, S., Paudel, S., Grigoras, C., Kalbasi, A., Mylonakis, E., 2016b. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60, 4840–4852. <https://doi.org/10.1128/AAC.00825-16>
- Kardaś-Słoma, L., Lucet, J.-C., Perozziello, A., Pelat, C., Birgand, G., Ruppé, E., Boëlle, P.-Y., Andremont, A., Yazdanpanah, Y., 2017. Universal or targeted approach to prevent the transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in intensive care units: a cost-effectiveness analysis. *BMJ Open* 7, e017402. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017402>
- Klein, E.Y., Van Boeckel, T.P., Martinez, E.M., Pant, S., Gandra, S., Levin, S.A., Goossens, H., Laxminarayan, R., 2018. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 115, E3463–E3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>

- Knight, G.M., Costelloe, C., Deeny, S.R., Moore, L.S.P., Hopkins, S., Johnson, A.P., Robotham, J.V., Holmes, A.H., 2018. Quantifying where human acquisition of antibiotic resistance occurs: a mathematical modelling study. *BMC Med* 16, 137. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1121-8>
- Kraker, M.E.A. de, Stewardson, A.J., Harbarth, S., 2016. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLOS Medicine* 13, e1002184. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002184>
- Kramer, A., Schwebke, I., Kampf, G., 2006. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect. Dis.* 6, 130. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-130>
- Kuenzli, E., Jaeger, V.K., Frei, R., Neumayr, A., DeCrom, S., Haller, S., Blum, J., Widmer, A.F., Furrer, H., Battegay, M., Endimiani, A., Hatz, C., 2014. High colonization rates of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in Swiss travellers to South Asia- a prospective observational multicentre cohort study looking at epidemiology, microbiology and risk factors. *BMC Infect. Dis.* 14, 528. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-528>
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. La consommation d'antibiotiques en France en 2016. Décembre 2017
- Le Coz, P., Carlet, J., Roblot, F., Pulcini, C., 2016. Human resources needed to perform antimicrobial stewardship teams' activities in French hospitals. *Med Mal Infect* 46, 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.02.007>
- Lee, S.S., Kim, Y., Chung, D.R., 2011. Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis. *J. Infect.* 62, 159–164. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.10.009>
- Leopold, S.J., van Leth, F., Tarekegn, H., Schultsz, C., 2014. Antimicrobial drug resistance among clinically relevant bacterial isolates in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* 69, 2337–2353. <https://doi.org/10.1093/jac/dku176>
- Lesprit, P., de Pontfarcy, A., Esposito-Farese, M., Ferrand, H., Mainardi, J.L., Lafaurie, M., Parize, P., Rioux, C., Tubach, F., Lucet, J.C., 2015. Postprescription review improves in-hospital antibiotic use: a multicenter randomized controlled trial. *Clin. Microbiol. Infect.* 21, 180.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.015>
- Lesprit, P., Landelle, C., Girou, E., Brun-Buisson, C., 2010. Reassessment of intravenous antibiotic therapy using a reminder or direct counselling. *J. Antimicrob. Chemother.* 65, 789–795. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq018>
- Lew, K.Y., Ng, T.M., Tan, M., Tan, S.H., Lew, E.L., Ling, L.M., Ang, B., Lye, D., Teng, C.B., 2014. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* <https://doi.org/10.1093/jac/dku479>
- Liu, P., Ohl, C., Johnson, J., Williamson, J., Beardsley, J., Luther, V., 2016. Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established Antimicrobial Stewardship Program. *BMC Infect. Dis.* 16, 751. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2080-3>
- Livorsi, D., Comer, A., Matthias, M.S., Perencevich, E.N., Bair, M.J., 2015. Factors Influencing Antibiotic-Prescribing Decisions Among Inpatient Physicians: A Qualitative Investigation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 36, 1065–1072. <https://doi.org/10.1017/ice.2015.136>
- Livorsi, D.J., Heintz, B., Jacob, J.T., Krein, S.L., Morgan, D.J., Perencevich, E.N., 2016. Audit and Feedback Processes Among Antimicrobial Stewardship Programs: A Survey of the Society for Healthcare Epidemiology of America Research Network. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37, 704–706. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.57>
- Lorençatto, F., Charani, E., Sevdalis, N., Tarrant, C., Davey, P., 2018. Driving sustainable change in antimicrobial prescribing practice: how can social and behavioural sciences help? *J. Antimicrob. Chemother.* <https://doi.org/10.1093/jac/dky222>
- Lucet, J.C., Birgand, G., 2011. Les bacilles à Gram négatif multi-résistants: où va-t-on ? Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, France.

- Luvsansharav, U.-O., Hirai, I., Nakata, A., Imura, K., Yamauchi, K., Niki, M., Komalamisra, C., Kusolsuk, T., Yamamoto, Y., 2012. Prevalence of and risk factors associated with faecal carriage of CTX-M  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in rural Thai communities. *J. Antimicrob. Chemother.* 67, 1769–1774. <https://doi.org/10.1093/jac/dks118>
- MacDougall, C., Polk, R.E., 2005. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin. Microbiol. Rev.* 18, 638–656. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.638-656.2005>
- Manning, M.L., Giannuzzi, D., 2015. Keeping patients safe: antibiotic resistance and the role of nurse executives in antibiotic stewardship. *J Nurs Adm* 45, 67–69. <https://doi.org/10.1097/NNA.0000000000000159>
- Mathieu, C., Pastene, B., Cassir, N., Martin-Loeches, I., Leone, M., 2019. Efficacy and safety of antimicrobial de-escalation as a clinical strategy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 17, 79–88. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1561275>
- McCullough, A.R., Rathbone, J., Parekh, S., Hoffmann, T.C., Del Mar, C.B., 2015. Not in my backyard: a systematic review of clinicians' knowledge and beliefs about antibiotic resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 70, 2465–2473. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv164>
- McGowan, J.E., 2012. Antimicrobial stewardship--the state of the art in 2011: focus on outcome and methods. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33, 331–337. <https://doi.org/10.1086/664755>
- Meier, M.A., Branche, A., Neeser, O.L., Wirz, Y., Haubitz, S., Bouadma, L., Wolff, M., Luyt, C.E., Chastre, J., Tubach, F., Christ-Crain, M., Corti, C., Jensen, J.-U.S., Deliberato, R.O., Kristoffersen, K.B., Damas, P., Nobre, V., Oliveira, C.F., Shehabi, Y., Stolz, D., Tamm, M., Mueller, B., Schuetz, P., 2018. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: A patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciy917>
- Mertz, D., Brooks, A., Irfan, N., Sung, M., 2015. Antimicrobial stewardship in the intensive care setting--a review and critical appraisal of the literature. *Swiss Med Wkly* 145, w14220. <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14220>
- Micek, S.T., Hampton, N., Kollef, M., 2018. Risk Factors and Outcomes for Ineffective Empiric Treatment of Sepsis Caused by Gram-Negative Pathogens: Stratification by Onset of Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 62. <https://doi.org/10.1128/AAC.01577-17>
- Mitchell, B.G., Dancer, S.J., Anderson, M., Dehn, E., 2015. Risk of organism acquisition from prior room occupants: a systematic review and meta-analysis. *J. Hosp. Infect.* 91, 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.08.005>
- Mol, P.G.M., Rutten, W.J.M.J., Gans, R.O.B., Degener, J.E., Haaijer-Ruskamp, F.M., 2004. Adherence barriers to antimicrobial treatment guidelines in teaching hospital, the Netherlands. *Emerging Infect. Dis.* 10, 522–525. <https://doi.org/10.3201/eid1003.030292>
- Mustafa, M., Wood, F., Butler, C.C., Elwyn, G., 2014. Managing expectations of antibiotics for upper respiratory tract infections: a qualitative study. *Ann Fam Med* 12, 29–36. <https://doi.org/10.1370/afm.1583>
- Nathwani, D., Varghese, D., Stephens, J., Ansari, W., Martin, S., Charbonneau, C., 2019. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* 8, 35. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0>
- Navarro-San Francisco, C., Del Toro, M.D., Cobo, J., De Gea-García, J.H., Vañó-Galván, S., Moreno-Ramos, F., Rodríguez-Baño, J., Paño-Pardo, J.R., 2013. Knowledge and perceptions of junior and senior Spanish resident doctors about antibiotic use and resistance: results of a multicenter survey. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 31, 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.05.016>
- Naylor, N.R., Atun, R., Zhu, N., Kulasabanathan, K., Silva, S., Chatterjee, A., Knight, G.M., Robotham, J.V., 2018. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control* 7. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0336-y>
- Naylor, N.R., Zhu, N., Hulscher, M., Holmes, A., Ahmad, R., Robotham, J.V., 2017. Is antimicrobial stewardship cost-effective? A narrative review of the evidence. *Clin. Microbiol. Infect.* 23, 806–811. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.011>

- Ni Riain, U., Tierney, M., Doyle, C., Vellinga, A., Fleming, C., Cormican, M., 2017. Targeted de-escalation rounds may effectively and safely reduce meropenem use. *Irish Journal of Medical Science* (1971 -) 186, 729–732. <https://doi.org/10.1007/s11845-016-1504-9>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial use. August 2015
- Nicolas-Chanoine, M.-H., Jarlier, V., Robert, J., Arlet, G., Drieux, L., Leflon-Guibout, V., Laouénan, C., Larroque, B., Caro, V., Mentré, F., the study Group Coli  $\beta$ , 2012. Patient's Origin and Lifestyle Associated with CTX-M-Producing *Escherichia coli*: A Case-Control-Control Study. *PLoS ONE* 7, e30498. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030498>
- Ohji, G., Doi, A., Yamamoto, S., Iwata, K., 2016. Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 49, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.002>
- Okeke, I.N., Klugman, K.P., Bhutta, Z.A., Duse, A.G., Jenkins, P., O'Brien, T.F., Pablos-Mendez, A., Laxminarayan, R., 2005a. Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. *Lancet Infect Dis* 5, 568–580. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70217-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70217-6)
- Okeke, I.N., Laxminarayan, R., Bhutta, Z.A., Duse, A.G., Jenkins, P., O'Brien, T.F., Pablos-Mendez, A., Klugman, K.P., 2005b. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. *Lancet Infect Dis* 5, 481–493. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70189-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70189-4)
- O'Leary, E.N., van Santen, K.L., Webb, A.K., Pollock, D.A., Edwards, J.R., Srinivasan, A., 2017. Uptake of Antibiotic Stewardship Programs in US Acute Care Hospitals: Findings From the 2015 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clin. Infect. Dis.* 65, 1748–1750. <https://doi.org/10.1093/cid/cix651>
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Plan d'action mondial pour combattre la résistance, 2015
- Pakyz, A.L., Moczygamba, L.R., VanderWielen, L.M., Edmond, M.B., Stevens, M.P., Kuzel, A.J., 2014. Facilitators and barriers to implementing antimicrobial stewardship strategies: Results from a qualitative study. *Am J Infect Control* 42, S257-263. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.04.023>
- Paltansing, S., Vlot, J.A., Kraakman, M.E.M., Mesman, R., Buijning, M.L., Bernards, A.T., Visser, L.G., Veldkamp, K.E., 2013. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing Enterobacteriaceae among Travelers from the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 19, 1206–1213. <https://doi.org/10.3201/eid1908.130257>
- Pamer, E.G., 2016. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science* 352, 535–538. <https://doi.org/10.1126/science.aad9382>
- Paskovaty, A., Pflomm, J.M., Myke, N., Seo, S.K., 2005. A multidisciplinary approach to antimicrobial stewardship: evolution into the 21st century. *Int. J. Antimicrob. Agents* 25, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.09.001>
- Paul, M., Dickstein, Y., Raz-Pasteur, A., 2016. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 22, 960–967. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.05.023>
- Pelat, C., Kardaś-Słoma, L., Birgand, G., Ruppé, E., Schwarzingler, M., Andremont, A., Lucet, J.-C., Yazdanpanah, Y., 2016. Hand Hygiene, Cohorting, or Antibiotic Restriction to Control Outbreaks of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37, 272–280. <https://doi.org/10.1017/ice.2015.284>
- Perut, V., Aumaître, H., Pichard, E., Patey, O., Andre, P., Welker, Y., Bouchaud, O., Rabaud, C., Salmon Ceron, D., 2017. Transversal infectious disease activity in French hospitals. *Médecine et Maladies Infectieuses* 47, 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.09.005>
- Pliakos, E.E., Andreatos, N., Shehadeh, F., Ziakas, P.D., Mylonakis, E., 2018. The Cost-Effectiveness of Rapid Diagnostic Testing for the Diagnosis of Bloodstream Infections with or without Antimicrobial Stewardship. *Clin. Microbiol. Rev.* 31. <https://doi.org/10.1128/CMR.00095-17>
- Pollack, L.A., Plachouras, D., Gruhler, H., Sinkowitz-Cochran, R., n.d. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR). Policy and Practice 5.

- Pollack, L.A., Srinivasan, A., 2014. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin. Infect. Dis.* 59 Suppl 3, S97-100. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu542>
- Price, J.R., Cole, K., Bexley, A., Kostiou, V., Eyre, D.W., Golubchik, T., Wilson, D.J., Crook, D.W., Walker, A.S., Peto, T.E.A., Llewelyn, M.J., Paul, J., Modernising Medical Microbiology informatics group, 2017. Transmission of *Staphylococcus aureus* between health-care workers, the environment, and patients in an intensive care unit: a longitudinal cohort study based on whole-genome sequencing. *Lancet Infect Dis* 17, 207–214. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30413-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30413-3)
- Punlic Health England. Start smart - then focus. Antimicrobial stewardship toolkit for Englsih hospitals. March 2015
- Pulcini, C., Binda, F., Lamkang, A.S., Trett, A., Charani, E., Goff, D.A., Harbarth, S., Hinrichsen, S.L., Levy-Hara, G., Mendelson, M., Nathwani, D., Gunturu, R., Singh, S., Srinivasan, A., Thamlikitkul, V., Thursky, K., Vlieghe, E., Wertheim, H., Zeng, M., Gandra, S., Laxminarayan, R., 2018. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. *Clin. Microbiol. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.033>
- Pulcini, C., Gyssens, I.C., 2013. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence* 4, 192–202. <https://doi.org/10.4161/viru.23706>
- Pulcini, C., Morel, C.M., Tacconelli, E., Beovic, B., de With, K., Goossens, H., Harbarth, S., Holmes, A., Howard, P., Morris, A.M., Nathwani, D., Sharland, M., Schouten, J., Thursky, K., Laxminarayan, R., Mendelson, M., 2017. Human resources estimates and funding for antibiotic stewardship teams are urgently needed. *Clin. Microbiol. Infect.* 23, 785–787. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.013>
- Pulcini, C., Naqvi, A., Gardella, F., Dellamonica, P., Sotto, A., 2010. [Bacterial resistance and antibiotic prescriptions: perceptions, attitudes and knowledge of a sample of French GPs]. *Med Mal Infect* 40, 703–709. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2010.09.018>
- Razazi, K., Derde, L.P.G., Verachten, M., Legrand, P., Lesprit, P., Brun-Buisson, C., 2012. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 38, 1769–1778. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2675-0>
- Razazi, K., Mekontso Dessap, A., Carreaux, G., Jansen, C., Decousser, J.-W., de Prost, N., Brun-Buisson, C., 2017. Frequency, associated factors and outcome of multi-drug-resistant intensive care unit-acquired pneumonia among patients colonized with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Ann Intensive Care* 7, 61. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0283-4>
- Repešé, X., Artiguenave, M., Paktoris-Papine, S., Espinasse, F., Dinh, A., Charron, C., El Sayed, F., Geri, G., Vieillard-Baron, A., 2017. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in an intensive care unit with no single rooms. *Ann Intensive Care* 7, 73. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0295-0>
- Reuland, E.A., Al Naiemi, N., Kaiser, A.M., Heck, M., Kluytmans, J. a. J.W., Savelkoul, P.H.M., Elders, P.J.M., Vandenbroucke-Grauls, C.M.J.E., 2016. Prevalence and risk factors for carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Amsterdam. *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 1076–1082. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv441>
- Rocha-Pereira, N., Castro Sanchez, E., Nathwani, D., 2017. How can multi-professional education support better stewardship? *Infectious Disease Reports* 9. <https://doi.org/10.4081/idr.2017.6917>
- Ruppé, E., Armand-Lefèvre, L., Estellat, C., Consigny, P.-H., El Mniai, A., Boussadia, Y., Goujon, C., Ralaimazava, P., Campa, P., Girard, P.-M., Wyplosz, B., Vittecoq, D., Bouchaud, O., Le Loup, G., Pialoux, G., Perrier, M., Wieder, I., Moussa, N., Esposito-Farèse, M., Hoffmann, I., Coignard, B., Lucet, J.-C., Andremont, A., Matheron, S., 2015. High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics. *Clin. Infect. Dis.* 61, 593–600. <https://doi.org/10.1093/cid/civ333>
- Rzewuska, M., Charani, E., Clarkson, J.E., Davey, P.G., Duncan, E.M., Francis, J.J., Gillies, K., Kern, W.V., Lorencatto, F., Marwick, C.A., McEwen, J., Möhler, R., Morris, A.M., Ramsay, C.R., Van Katwyk, S.R., Skodvin, B., Smith, I., Suh, K.N., Grimshaw, J.M., JPIAMR (Joint Programming Initiative on Antimicrobial

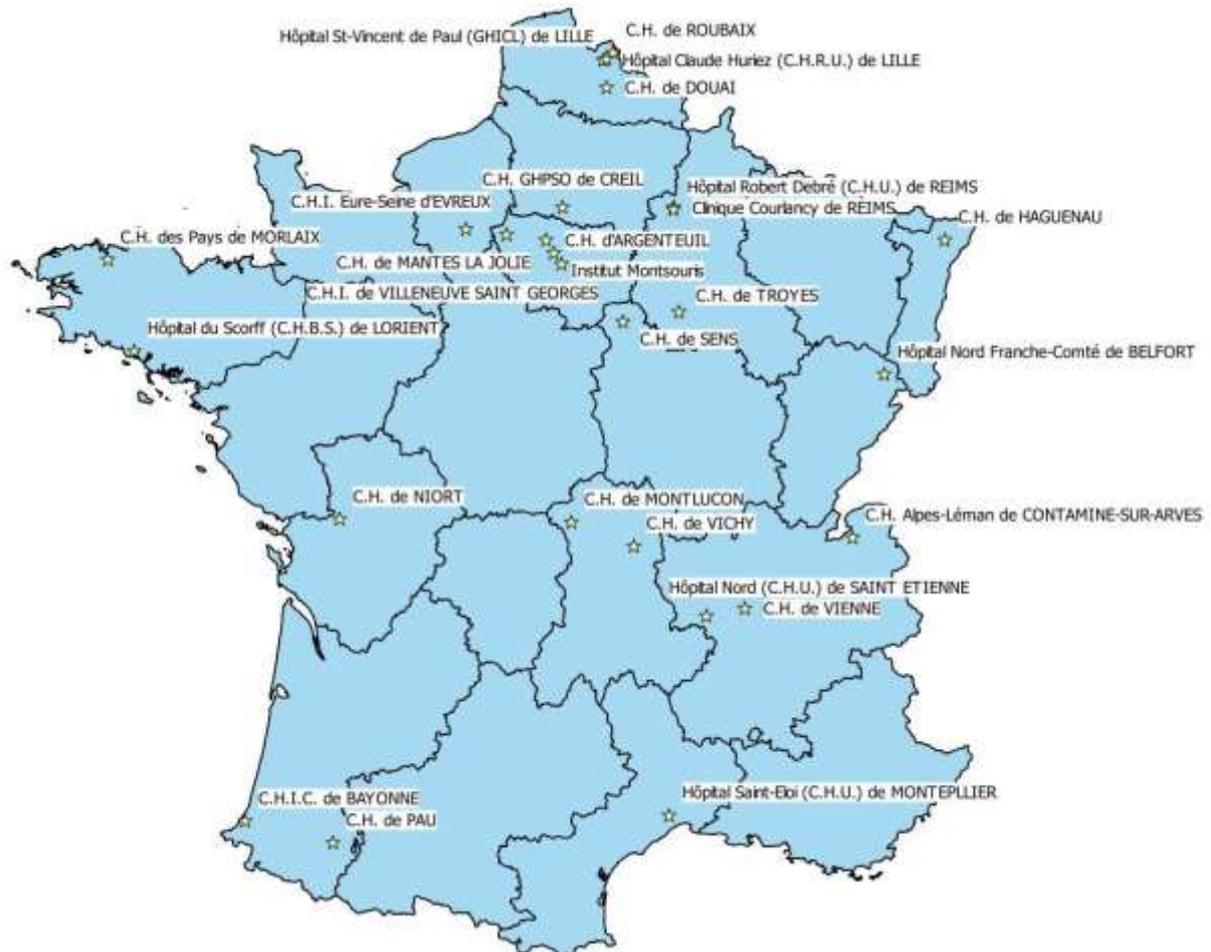
- Resistance) Working Group on Behavioural Approaches to Antibiotic Stewardship Programs, 2018. Prioritising research areas for antibiotic stewardship programmes in hospitals: a behavioural perspective consensus paper. *Clin. Microbiol. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.08.020>
- Salsgiver, E., Bernstein, D., Simon, M.S., Eiras, D.P., Greendyke, W., Kubin, C.J., Mehta, M., Nelson, B., Loo, A., Ramos, L.G., Jia, H., Saiman, L., Furuya, E.Y., Calfee, D.P., 2018. Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding Antimicrobial Use and Stewardship Among Prescribers at Acute-Care Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 39, 316–322. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.317>
- Scheetz, M.H., Bolon, M.K., Postelnick, M., Noskin, G.A., Lee, T.A., 2009. Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infections: a probabilistic analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 63, 816–825. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp004>
- Schouten, J.A., Hulscher, M.E.J.L., Natsch, S., Kullberg, B.-J., van der Meer, J.W.M., Grol, R.P.T.M., 2007. Barriers to optimal antibiotic use for community-acquired pneumonia at hospitals: a qualitative study. *Qual Saf Health Care* 16, 143–149. <https://doi.org/10.1136/qshc.2005.017327>
- Schuts, E.C., Hulscher, M.E.J.L., Mouton, J.W., Verduin, C.M., Stuart, J.W.T.C., Overdiek, H.W.P.M., van der Linden, P.D., Natsch, S., Hertogh, C.M.P.M., Wolfs, T.F.W., Schouten, J.A., Kullberg, B.J., Prins, J.M., 2016. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 16, 847–856. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7)
- Shorr, A.F., Micek, S.T., Welch, E.C., Doherty, J.A., Reichley, R.M., Kollef, M.H., 2011. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay\*: *Critical Care Medicine* 39, 46–51. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fa41a7>
- Sikkens, J.J., van Agtmael, M.A., Peters, E.J.G., Lettinga, K.D., van der Kuip, M., Vandenbroucke-Grauls, C.M.J.E., Wagner, C., Kramer, M.H.H., 2017. Behavioral Approach to Appropriate Antimicrobial Prescribing in Hospitals: The Dutch Unique Method for Antimicrobial Stewardship (DUMAS) Participatory Intervention Study. *JAMA Intern Med* 177, 1130–1138. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0946>
- Smith, Richard, Coast, J., 2013. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ* 346, f1493.
- Smith, Rd, Coast, J., 2013. The economic burden of antimicrobial resistance: Why it is more serious than current studies suggest. London School of Hygiene & Tropical Medicine. <https://doi.org/10.17037/pubs.00639028>
- Sutthiruk, N., Considine, J., Hutchinson, A., Driscoll, A., Malathum, K., Botti, M., 2017. Thai clinicians' attitudes toward antimicrobial stewardship programs. *Am J Infect Control.* <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.09.022>
- Tacconelli, E., Cataldo, M.A., Dancer, S.J., De Angelis, G., Falcone, M., Frank, U., Kahlmeter, G., Pan, A., Petrosillo, N., Rodríguez-Baño, J., Singh, N., Venditti, M., Yokoe, D.S., Cookson, B., European Society of Clinical Microbiology, 2014. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 20 Suppl 1, 1–55. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12427>
- Tacconelli, E., De Angelis, G., Cataldo, M.A., Mantengoli, E., Spanu, T., Pan, A., Corti, G., Radice, A., Stolzuoli, L., Antinori, S., Paradisi, F., Carosi, G., Bernabei, R., Antonelli, M., Fadda, G., Rossolini, G.M., Cauda, R., 2009. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53, 4264–4269. <https://doi.org/10.1128/AAC.00431-09>
- Tacconelli, E., Górska, A., De Angelis, G., Lammens, C., Restuccia, G., Schrenzel, J., Huson, D.H., Carević, B., Preoteșcu, L., Carmeli, Y., Kazma, M., Spanu, T., Carrara, E., Malhotra-Kumar, S., Gladstone, B.P., 2019. Estimating the association between antibiotic exposure and colonisation with ESBL-producing Gram negative bacteria: a multicentre, prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.05.013>
- Tacconelli, E., Sifakis, F., Harbarth, S., Schrijver, R., van Mourik, M., Voss, A., Sharland, M., Rajendran, N.B., Rodríguez-Baño, J., EPI-Net COMBACTE-MAGNET Group, 2018. Surveillance for control of

- antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis* 18, e99–e106. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30485-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30485-1)
- Tarrant, C., O'Donnell, B., Martin, G., Bion, J., Hunter, A., Rooney, K.D., 2016. A complex endeavour: an ethnographic study of the implementation of the Sepsis Six clinical care bundle. *Implement Sci* 11, 149. <https://doi.org/10.1186/s13012-016-0518-z>
- Teixeira Rodrigues, A., Roque, F., Falcão, A., Figueiras, A., Herdeiro, M.T., 2013. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. *Int. J. Antimicrob. Agents* 41, 203–212. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.09.003>
- Tonkin-Crine, S., Walker, A.S., Butler, C.C., 2015. Contribution of behavioural science to antibiotic stewardship. *BMJ* 350, h3413.
- Trivedi, K.K., Dumartin, C., Gilchrist, M., Wade, P., Howard, P., 2014. Identifying best practices across three countries: hospital antimicrobial stewardship in the United Kingdom, France, and the United States. *Clin. Infect. Dis.* 59 Suppl 3, S170-178. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu538>
- Tschudin-Sutter, S., Frei, R., Dangel, M., Stranden, A., Widmer, A.F., 2012. Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation. *Clin. Infect. Dis.* 55, 1505–1511. <https://doi.org/10.1093/cid/cis770>
- Tumbarello, M., Spanu, T., Di Bidino, R., Marchetti, M., Ruggeri, M., Treçarichi, E.M., De Pascale, G., Proli, E.M., Cauda, R., Cicchetti, A., Fadda, G., 2010. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54, 4085–4091. <https://doi.org/10.1128/AAC.00143-10>
- Tumbarello, M., Viale, P., Viscoli, C., Treçarichi, E.M., Tumietto, F., Marchese, A., Spanu, T., Ambretti, S., Ginocchio, F., Cristini, F., Losito, A.R., Tedeschi, S., Cauda, R., Bassetti, M., 2012. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin. Infect. Dis.* 55, 943–950. <https://doi.org/10.1093/cid/cis588>
- Valenza, G., Nickel, S., Pfeifer, Y., Eller, C., Krupa, E., Lehner-Reindl, V., Höller, C., 2014. Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* as intestinal colonizers in the German community. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58, 1228–1230. <https://doi.org/10.1128/AAC.01993-13>
- Van Boeckel, T.P., Gandra, S., Ashok, A., Caudron, Q., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Laxminarayan, R., 2014. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 14, 742–750. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7)
- van den Bosch, C.M.A., Geerlings, S.E., Natsch, S., Prins, J.M., Hulscher, M.E.J.L., 2015. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clin. Infect. Dis.* 60, 281–291. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu747>
- van Duin, D., Paterson, D., 2016. Multidrug Resistant Bacteria in the Community: Trends and Lessons Learned. *Infect Dis Clin North Am* 30, 377–390. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.004>
- Venugopalan, V., Trustman, N., Manning, N., Hashem, N., Berkowitz, L., Hidayat, L., 2016. Administration of a survey to evaluate the attitudes of house staff physicians towards antimicrobial resistance and the antimicrobial stewardship programme at a community teaching hospital. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 4, 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.01.004>
- Vincent, J.-L., Brealey, D., Libert, N., Abidi, N.E., O'Dwyer, M., Zacharowski, K., Mikaszewska-Sokolewicz, M., Schrenzel, J., Simon, F., Wilks, M., Picard-Maureau, M., Chalfin, D.B., Ecker, D.J., Sampath, R., Singer, M., Rapid Diagnosis of Infections in the Critically Ill Team, 2015. Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. *Crit. Care Med.* 43, 2283–2291. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001249>
- Wagner, B., Filice, G.A., Drekonja, D., Greer, N., MacDonald, R., Rutks, I., Butler, M., Wilt, T.J., 2014. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35, 1209–1228. <https://doi.org/10.1086/678057>

- Weier, N., Tebano, G., Thilly, N., Demoré, B., Pulcini, C., Zaidi, S.T.R., 2017. Pharmacist participation in antimicrobial stewardship in Australian and French hospitals: a cross-sectional nationwide survey. *J. Antimicrob. Chemother.* <https://doi.org/10.1093/jac/dkx435>
- Wellington, E.M.H., Boxall, A.B., Cross, P., Feil, E.J., Gaze, W.H., Hawkey, P.M., Johnson-Rollings, A.S., Jones, D.L., Lee, N.M., Otten, W., Thomas, C.M., Williams, A.P., 2013. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis* 13, 155–165. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70317-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70317-1)
- Woerther, P.-L., Burdet, C., Chachaty, E., Andremont, A., 2013. Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M. *Clinical Microbiology Reviews* 26, 744–758. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-13>
- Woerther, Paul-Louis, Burdet, C., Chachaty, E., Andremont, A., 2013. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin. Microbiol. Rev.* 26, 744–758. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-13>
- Wood, F., Phillips, C., Brookes-Howell, L., Hood, K., Verheij, T., Coenen, S., Little, P., Melbye, H., Godycki-Cwirko, M., Jakobsen, K., Worby, P., Goossens, H., Butler, C.C., 2013. Primary care clinicians' perceptions of antibiotic resistance: a multi-country qualitative interview study. *J. Antimicrob. Chemother.* 68, 237–243. <https://doi.org/10.1093/jac/dks338>
- World Health Organization (WHO). 2014. Antimicrobial resistance: global report on surveillance, Geneva, Switzerland.
- World Health Organization (WHO). 2015. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance.
- World Health Organization (WHO), 2009. WHO guidelines on hand hygiene in health care: first global patient safety challenge: clean care is safer care. World Health Organization, Patient Safety, Geneva, Switzerland.
- Xiao, Y., Zhang, J., Zheng, B., Zhao, L., Li, S., Li, L., 2013. Changes in Chinese Policies to Promote the Rational Use of Antibiotics. *PLoS Med* 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001556>
- Zahar, J.R., Lanternier, F., Mechai, F., Filley, F., Taieb, F., Mainot, E.L., Descamps, P., Corriol, O., Ferroni, A., Bille, E., Nassif, X., Lortholary, O., 2010. Duration of colonisation by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase and risk factors for persistent faecal carriage. *J. Hosp. Infect.* 75, 76–78. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.11.010>
- Zmarlicka, M.T., Cardwell, S.M., Crandon, J.L., Nicolau, D.P., McClure, M.H., Nailor, M.D., 2016. Evaluation of a disease state management guideline for urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents* 47, 451–456. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.03.005>

## Annexe 1

## Carte des établissements participants à l'enquête sur le terrain



## Liste des établissements participants

<b>ILE DE FRANCE</b>	<b>NORD-PAS-DE-CALAIS-PICARDIE</b>	<b>AQUITAINE-LIMOUSIN-POITOU-CHARENTES</b>	<b>AUVERGNE-RHÔNE-ALPES</b>
Centre Hospitalier Victor Dupouy, Argenteuil (Val d'Oise)	Centre Hospitalier, Douai (Nord)	Centre Hospitalier de la Côte Basque, Bayonne (Pyrénées-Atlantiques)	Hôpital Nord, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Étienne, Saint-Priest-en-Jarez (Loire)
Centre Hospitalier Intercommunal, Villeneuve-Saint-George (Val-de-Marne)	Hôpital Claude Huriez, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU), Lille (Nord)	Centre Hospitalier, Pau (Pyrénées-Atlantiques)	Centre Hospitalier Alpes-Léman, Contamine-sur-Avre (Haute-Savoie)
Centre Hospitalier François Quesnay, Mantes-la-Jolie (Yvelines)	Hôpital Victor Provo, Roubaix (Nord)	Centre Hospitalier Georges Renon, Niort (Deux-Sèvres)	Centre Hospitalier, Montluçon (Allier)
<b>ALSACE-CHAMPAGNE-ARDENNE-LORRAINE</b>	Hôpital Saint Vincent de Paul, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique, Lille (Nord)	<b>NORMANDIE</b>	Centre Hospitalier Jacques Lacarin, Vichy (Allier)
Polyclinique de Courlancy, Reims (Marne)	Centre Hospitalier Laennec, Groupe Hospitalier Public du Sud de l'Oise (GHPSO), Creil (Oise)	Hôpital d'Évreux, Centre Hospitalier Eure-Seine, Évreux (Eure)	Centre Hospitalier Lucien Husel, Vienne (Isère)
Hôpital Robert Debré, Centre Hospitalier Universitaire (CHU), Reims (Marne)	<b>BOURGOGNE-FRANCHE-COMTÉ</b>	<b>BRETAGNE</b>	<b>LANGUEDOC-ROUSSILLON-MIDI-PYRÉNÉES</b>
Centre Hospitalier, Troyes (Aube)	Centre Hospitalier, Sens (Yonne)	Hôpital du Scorff, Centre Hospitalier de Bretagne Sud (CHBS), Lorient (Morbihan)	Hôpital Saint-Eloi et Lapeyronie, Centre Hospitalier Universitaire, Montpellier (Hérault)
Centre hospitalier, Haguenau (Bas-Rhin)	Hôpital Nord Franche-Comté, Belfort (Territoire de Belfort)	Centre Hospitalier des Pays de Morlaix, Morlaix (Finistère)	

## Annexe 2

### Résultats complets de l'enquête sur la structuration et les activités dans le cadre des programmes de bon usage des antibiotiques

Tous les établissements ont un programme en place

Un référent est désigné dans tous les établissements

Première partie : réponses référent(s) sur l'organisation et les actions menées dans le cadre du programme de bon usage des antibiotiques

#### 1. Ressources humaines et organisation

Spécialité du référent désigné	N*	%
Infectiologue	18	66.7
Interniste	6	22.2
Réanimateur	3	11.1
Généraliste	2	7.4
Microbiologiste	2	7.4
Hygiéniste	1	3.7

\* plusieurs référents peuvent être désignés par établissement

#### 1.1 Combien de référent(s) en antibiothérapie sont nommés dans votre établissement ?

Nombre référents	N	%
1	19	70.4
2	4	14.8
> 2	4	14.8

#### 1.2 Y-a-t-il du temps dédié pour l'activité de conseil ?

Temps dédié	N	%
Oui	19	70.4
Non	8	29.6

#### Volume temps dédié (incluant les établissements sans temps dédié)

Moyenne (écart-type) 0.45 (0.4)

Médiane [IQR] 0.5 [0-0.8]

#### Nombre d'années d'existence du conseil

Moyenne (écart-type) 4.5 (3.7)

Médiane [IQR] 4 [3-5]

#### 1.3 Existe-t-il une équipe autour du bon usage des antibiotiques ?

Existence d'une équipe (EMA)	N	%
Non	5	18.5
Oui	22	81.5

#### 1.4 En plus du ou des référent(s) désigné(s), qui fait partie de l'équipe chargée du bon usage des antibiotiques ?

Composition EMA (hors référents) (N=22)	N	%
Infectiologue	3	13.6
Microbiologiste	17	77.3

Pharma	20	90.9
Hygiéniste	14	63.6
Interniste	1	4.5
Généraliste	1	4.5
Urgentiste	1	4.5
Autre (réa, néphrologue, pédiatre)	1	4.5

1.5 Dans l'établissement, y-a-t-il au moins un infectiologue ?

Présence d'un infectiologue sur l'établissement	N	%
Oui	21	77.8
Non	6	22.2

1.6 Y-a-t-il des correspondants désignés dans les pôles ou les services concernant le programme de bon usage (interlocuteurs privilégiés du référent/CAI) ?

Correspondants dans les services	N	%
Non	16	59.3
Oui dans tout l'établissement	5	18.5
Oui dans certains services/pôles	6	22.2

## 2. Objectifs du programme de bon usage

2.1 Quels sont les 3 principaux objectifs du programme de bon usage des antibiotiques dans votre établissement ?

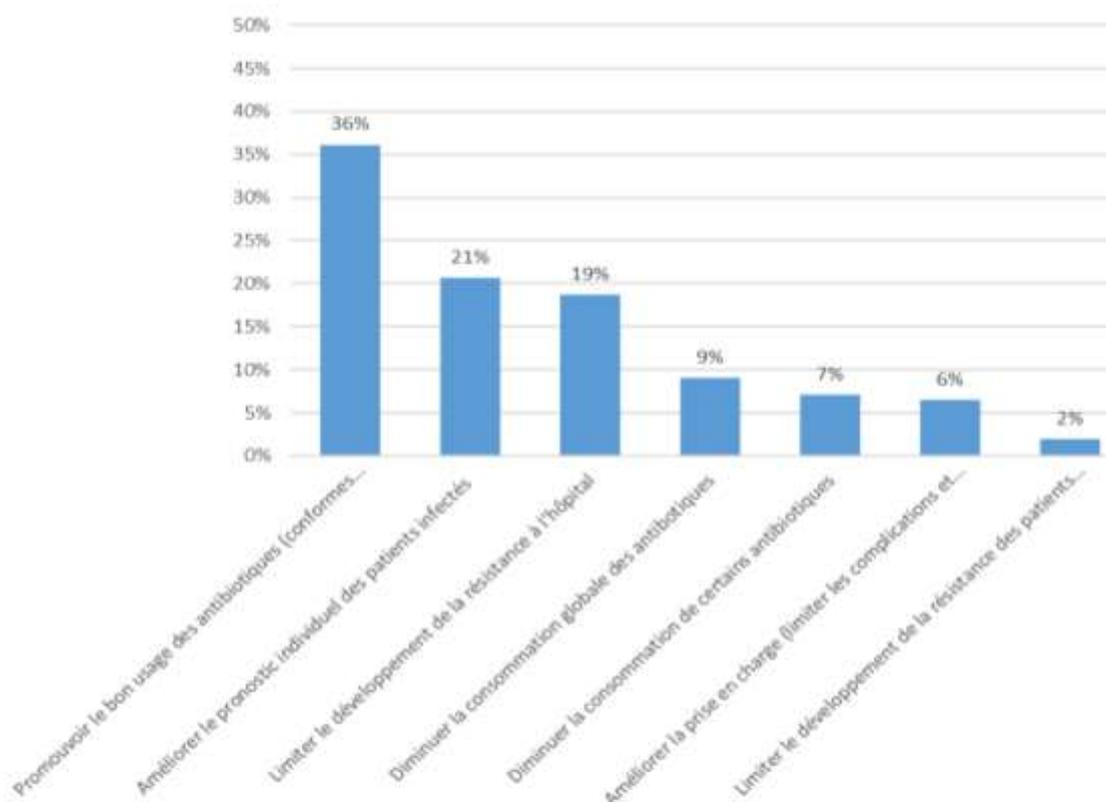
Objectif 1 (N=26)	N	%
Améliorer le pronostic individuel des patients infectés	10	38.5
Promouvoir le bon usage des antibiotiques (conformes aux recommandations)	10	38.5
Limiter le développement de la résistance à l'hôpital	3	11.5
Diminuer la consommation globale des antibiotiques	2	3.8
Améliorer la prise en charge (limiter les complications et effets secondaires, diminuer la durée de séjour)	1	3.8

Objectif 2 (N=26)	N	%
Promouvoir le bon usage des antibiotiques (conformes aux recommandations)	10	38.5
Limiter le développement de la résistance à l'hôpital	9	64.6
Diminuer la consommation de certains antibiotiques	3	11.5
Améliorer la prise en charge (limiter les complications et effets secondaires, diminuer la durée de séjour)	2	7.7
Limiter le développement de la résistance des patients traités	1	3.8
Diminuer la consommation globale des antibiotiques	1	3.8

Objectif 3 (N=25)	N	%
Promouvoir le bon usage des antibiotiques (conformes aux recommandations)	6	24.0
Diminuer la consommation globale des antibiotiques	6	24.0
Diminuer la consommation de certains antibiotiques	5	20.0

Améliorer la prise en charge (limiter les complications et effets secondaires, diminuer la durée de séjour)	3	12.0
Améliorer le pronostic individuel des patients infectés	2	8.0
Limiter le développement de la résistance à l'hôpital	2	8.0
Limiter le développement de la résistance des patients traités	1	4.0

Objectifs du conseil - part pondérée selon la priorité données à l'objectif



2.2 Ces objectifs sont-ils formalisés ? (Commission des anti-infectieux, contrat avec la direction, missions référent) ?

Formalisation des objectifs	N	%
Oui	13	48.1
Non	4	51.9

### 3. Actions menées et interventions

3.1 Quelles sont les actions mises en œuvre pour répondre à ces objectifs ?

Actions menées (N=27)	N	%
Réponse aux demandes d'avis des prescripteurs	25	92.6
Protocoles-recommandations locaux	23	85.2
Encadrement de la prescription (molécules ciblées)	23	85.2
Interventions systématiques (contrôle pharmaceutiques, résultats bactériologiques)	16	59.3
Développement missions pédagogiques	16	59.3
Organisation de la réévaluation à J3	13	48.2

Amélioration connexion informatique (laboratoire, pharmacie, services)	9	33.3
--	---	------

### 3.2 Participation à des staffs de services pour discuter des dossiers infectieux ?

Participation à des staffs	N	%
Oui	8	29.6
Non	19	70.4

#### Si oui, quels sont les services concernés ?

Services staffs	N	%
Ortho	4	50.0
Hémato	2	25.0
Réanimation	5	62.5
Médecine interne/polyvalente	2	25.0
Dermatologie	1	12.5
Plusieurs services (diabétologie, chirurgie vasculaire, néphrologie)	1	12.5

### 3.3 Formation sur le bon usage des antibiotiques. Les actions en place dans mon établissement sont ?

Formations	N	%
Journée d'accueil des internes	24	88.9
Formation infectiologie et antibiothérapie	13	48.2
Formation /information pour seniors	9	33.3
Formation autre	3	11.1

Détails formation autres : formation IDE, à la demande des services, réunion infectiologie dans certains services

## 4. Activité de conseil

### 4.1 Quelle est la nature du conseil dispensé dans l'hôpital ?

Nature conseil	N	%
Antibiothérapie	3	11.1
Antibiothérapie et diagnostic	24	88.9

### 4.2 Qui dispense principalement le conseil en antibiothérapie dans votre établissement ?

Dispensation conseil	N	%
Référent	22	81.5
Infectiologue (non référent)	3	11.11
Médecin autre spé	1	3.7
Autre (pharmacien)	1	3.7

### 4.3 Spécialité de la personne qui dispense principalement le conseil en antibiothérapie

Spécialité du professionnel qui dispense majoritairement le conseil	N	%
Infectiologue	21	77.8
Interniste	3	11.1
Généraliste	2	7.4

Pharmacien	1	3.7
------------	---	-----

4.4 En dehors du référent et de l'équipe, est-ce que d'autres personnes dispensent du conseil en antibiothérapie ?

D'autres personnes (en dehors de l'équipe EMA) dispensent du conseil	N	%
Oui	14	51.8
Non	13	48.2

4.5 Quelle est la spécialité des autres personnes dispensant du conseil ?

Spécialités des autres personnes dispensant du conseil (N=14)	N	%
Microbiologiste (hors EMA)	3	21.4
Hygiéniste	1	7.1
Réanimateurs	9	64.3
Interniste	2	14.3
Anesthésiste	1	7.1
Référent régional	1	7.1

4.6 Dans mon établissement le conseil est disponible ?

Disponibilité avis	N	%
Les jours ouvrés	21	77.8
Astreinte soir et weekend	6	22.2

4.7 La réponse à la demande d'avis des cliniciens s'effectue majoritairement par ?

Réponse à la demande d'avis	N	%
Par téléphone	14	51.8
A distance, via le dossier médicalisé	8	29.6
En allant dans le service	5	18.5

4.8 Etes-vous amené à vous déplacer dans le service suite à une demande d'avis ?

Déplacement dans le service suite à une demande d'avis	N	%
Non	1	3.7
Oui	26	96.3

4.9 Suite à ces demandes d'avis, vous déplacez dans le service ?

Circonstances du déplacement (N=26)	N	%
Le plus souvent possible	10	38.5
Pour les cas complexes	15	57.7
Dans certains services uniquement	3	11.5
Autre (à la demande)	1	3.8

4.10 Ces déplacements vous permettent de :

Lors de ce déplacement (N=26)	N	%
Examen du patient	24	92.3
Rencontrer le clinicien	16	61.5
Dossier médical	14	53.8
Autres (consultation de suivi, prescrire, voir les examens)	3	11.5

## 4.11 initiez-vous le conseil dans demande préalable des cliniciens ?

Initiation du conseil	N	%
Oui	18	72.0
Non	7	28.0

## 4.12 Sur quelles bases êtes-vous amené à initier le conseil ?

Sur quelles bases (N=18)	N	%
Sollicitation du microbiologiste ou du pharmacien	15	83.3
Interventions systématiques	13	72.2
Staffs avec les services	4	22.2
Passages systématiques dans les services	4	22.2
Autres (sollicitation urgentistes, demandes des services)	2	11.1

## 4.13 Le contenu des avis est-il tracé ?

Le contenu des avis est tracé	N	%
Non	4	14.8
Oui systématiquement	11	40.7
Oui pour certains cas	12	44.4

Si oui, le contenu est tracé :

Les avis sont tracés (N=23)	N	%
Dans le dossier médical	18	78.3
Dans un logiciel spécifique	2	8.7
Sur papier	6	26.1

## 4.14 Effectuez-vous un suivi des dossiers pour lesquels vous avez donné un avis ?

Suivi des avis	N	%
Oui	22	81.5
Non	5	18.5

Si oui, dans quelles situations ?

Types de dossiers suivis (N=22)	N	%
infections complexes	18	81.8
Situations particulières	13	59.1
Réévaluation systématique	5	22.7
Réévaluation molécules ciblées ou coûteuses	2	9.1
Demande du service	2	9.1

Système d'alerte pour le suivi	1	4.5
Temps disponible pour le faire	1	4.5

## 5. Avis extérieur

5.1 Donnez-vous des avis aux médecins de ville ?

Avis aux médecins de ville	N	%
Oui	25	92.6
Non	2	7.4

5.2 Effectuez-vous des actions de formation ou des démarches actives auprès des médecins de ville ?

Actions de formation ou démarches actives auprès des médecins de ville	N	%
Oui	14	51.8
Non	13	48.2

5.3 Le cas échéant, ces missions auprès des médecins de ville sont-elles formalisées dans votre attribution ?

Missions auprès des médecins de ville formalisées (N=25)	N	%
Oui	1	4.0
Non	23	92.0

5.4 Donnez-vous des conseils à des établissements extérieurs (cliniques, EPHAD...)?

Avis dispensés aux établissements extérieurs (cliniques, EPHAD...)	N	%
Oui	21	77.8
Non	6	22.2

5.5 Le cas échéant, cette relation avec les établissements est-elle formalisée ?

Formalisation avis extérieurs (N=25)	N	%
Oui	1	4.8
Non	20	95.2

## 6. Protocoles et guide de bon usage locaux

6.1 Existe-t-il des protocoles ou un guide de bon usage des antibiotiques locaux ?

Protocoles ou guide de bon usage (locaux)	N	%
Oui	24	88.9
Non	3	11.1

6.2 Quels types de protocoles locaux sont disponibles ?

Types de protocoles locaux (N=24)	N	%
Antibioprophylaxie chirurgicale	20	83.3
Par pathologie ou organe	23	95.8

Par spécialité	10	41.7
Autre (protocoles régionaux)	1	4.2

## 6.3 Sous quel(s) forme(s) sont-ils disponibles ?

Support protocoles (N=24)	N	%
Papier	1	4.2
Informatique	14	58.3
Papier et informatique	9	37.5

## 6.4 Existe-t-il un guide de bon usage local pour la prescription des antibiotiques ?

Guide de bon usage	N	%
Non	8	29.6
Oui, en version informatique	11	40.7
Oui, en version papier + informatique	6	22.2

## 6.5 Ces supports sont :

Ces supports sont (N=24)	N	%
Adaptés au contexte local	14	58.3
Réalisés conjointement avec les services	7	29.2
Mis à jour régulièrement	21	87.5

## 6.6 L'établissement utilise-t-il d'autres supports ?

Autres supports	N	%
Oui	4	14.8
Non	23	85.2

Détails autres supports : Recommandations internationales (US, UK, EU) ; SPILF ; UpToDate ; Recommandation régionales (PRIMAIR), accès depuis le dossier patient

## 6.7 L'établissement a-t-il souscrit à AntibioGARDE ou E-Popi ?

Accès protocoles internet (AntibioGARDE, E-Popi)	N	%
Oui	12	44.4
Non	15	55.6

## 7. Audits

## 7.1 Des audits ou EPP concernant la prescription des antibiotiques sont-ils réalisés ?

Audits	N	%
Oui	23	85.2
Non	4	14.8

## Si oui, à quelle fréquence sont-ils réalisés ?

Fréquence audits (N=23)	N	%
Moins d'une fois par an	10	43.5
Une fois par an	12	52.2

Plus d'une fois par an	1	4.3
------------------------	---	-----

#### 7.2 Sur quoi portaient les 3 derniers audits réalisés ?

Types audits (N=23)	N	%
Pertinence des prescription (traitement initial, J0)	12	52.2
Réévaluation	15	65.2
Durée de prescription	6	26.1
Suivi des avis dispensés	3	13.0
Molécules ciblées	13	56.5
Pour certaines infections	6	26.1
Services ciblés	2	8.7
Autre (antibioprophylaxie)	1	4.3

#### 7.3 Les résultats de ces audits sont-ils diffusés ?

Diffusion résultats audits (N=23)	N	%
Aux instances (CME, CAI)	21	91.3
Aux services	7	30.4
Autre (mail à tous les prescripteurs)	1	4.3

#### 7.4 Les résultats de ces audits sont-ils utilisés ?

Utilisation des résultats audits (N=23)	N	%
Aucune utilisation	3	13.0
Pour fixer des objectifs	11	47.8
Feedbacks aux prescripteurs	12	52.2

#### 7.5 Suite aux audits, l'évolution des pratiques est évaluée ?

Evolution des pratiques	N	%
Oui	10	43.5
Non	13	56.5

### 8. Priorités de l'équipe

Parmi vos missions actuelles, quelles sont vos 3 priorités ?

Priorité 1	N	%
Répondre aux demandes d'avis des prescripteurs	16	59.3
Aider au meilleur choix de l'antibiothérapie (initiale ou réévaluation)	8	29.6
Appuyer les cas complexes	1	3.7
Aider au diagnostic des infections	1	3.7
Contrôler les réévaluations J3	1	3.7

Priorité 2	N	%
Aider au meilleur choix de l'antibiothérapie (initiale ou réévaluation)	8	29.6
Appuyer les cas complexes	4	14.8
Intervenir systématiquement à partir d'une veille bactériologique	4	14.8

Participer à l'élaboration et mise à jour protocoles locaux	3	11.1
Intervenir systématiquement à partir d'une veille pharmaceutique	2	7.4
Faire des passages systématiques dans les services	2	7.4
Aider au diagnostic des infections	1	3.7
Contrôler les réévaluations J3	1	3.7
Contrôler les réévaluations J7	1	3.7
Valider les prescriptions des antibiotiques ciblés	1	3.7

Priorité 3	N	%
Participer à l'élaboration et mise à jour protocoles locaux	5	18.5
Intervenir systématiquement à partir d'une veille pharmaceutique	4	14.8
Appuyer les cas complexes	2	7.4
Aider au meilleur choix de l'antibiothérapie (initiale ou réévaluation)	2	7.4
Aider au meilleur choix de l'antibiothérapie (initiale ou réévaluation)	2	7.4
Développer les missions pédagogiques	2	7.4
Contrôler les réévaluations J3	2	7.4
Valider les prescriptions des antibiotiques ciblés	2	7.4
Réaliser des audits sur les prescriptions	2	7.4
Répondre aux demandes d'avis des prescripteurs	1	3.7
Intervenir systématiquement à partir d'une veille bactériologique	1	3.7
Participer à des staffs	1	3.7
Faire des passages systématiques dans les services	1	3.7

Priorités de l'équipe - part pondérée sur le rang de la priorité



## 9. Suivi de l'activité dans le cadre du programme de bon usage

### 9.1 Effectuez-vous un suivi de l'activité de conseil

Suivi activité EMA	N	%
Non	12	44.4
Oui suivi exhaustif	4	14.8
Oui suivi partiel	11	40.7

## 9.2 Comment ce suivi est-il effectué ?

Support suivi activité (N=15)	N	%
Suivi informatisé	8	53.3
Suivi papier	6	40.0
Cotation consultation	3	20.0

## 9.3 Utilisez-vous ces données pour valoriser votre activité auprès de votre direction/administration ?

Valorisation de l'activité	N	%
Oui	4	26.7
Non	11	73.3

## 10. Commission anti-infectieux

## 10.1 La commission des anti-infectieux (CAI ou COMAI) est-elle active (se réunit au moins 3 fois par an) ?

Commission anti-infectieux active	N	%
Oui	22	81.5
Non	5	18.5

## 10.1 Qui participe à cette commission ?

Participants CAI (N=26)*	N	%
Référent	25	96.1
Infectiologue (en dehors du référent)	16	61.5
Microbiologiste	24	92.3
Pharmacien	24	92.3
Hygiéniste	21	80.8
Cliniciens	24	92.3
Autres**	2	7.7

\*1 seul établissement sans commission

\*\* détails autres : cadres ; infirmières hygiénistes ; représentations direction

## 10.3 Quelles sont les missions assurées par la commission des anti-infectieux concernant le programme de bon usage ?

Missions de la CAI	N	%
Définir les priorités et les actions du programme	15	57.7
Définir les objectifs à atteindre	12	46.1
Définir la liste des antibiotiques à surveiller	20	76.9
Etablir ou valider les protocoles/recommandations	22	84.6
Autres missions	4	15.4

Détails autres missions : déterminer les EPP/audits ; valider les procédures d'aide au diagnostic (PCR) ; veille microbiologique (résistance) et pharmaceutique (consommations)

## Deuxième partie : réponses des microbiologistes sur le rôle et les mesures en place au niveau du laboratoire de bactériologie

## 1. Missions des microbiologistes

## 1.1 Quelles missions effectuent le ou les bactériologistes dans le cadre du programme de bon usage des antibiotiques ?

Missions des microbiologistes	N	%
-------------------------------	---	---

Alerter le référent de certains résultats	26	96.3
Dispenser des conseils en antibiothérapie	22	81.5
Participer staff référence	20	74.1
Participer staffs services	16	59.3
Participer à des actions de formation	17	63.0
Autre (suivi épidémiologie, participation rédaction protocoles)	1	3.7

1.2 Dans le cadre de vos missions relatives au bon usage des antibiotiques, vous déplacez-vous dans les services ?

Déplacements dans les services	N	%
Non	14	58.8
Oui souvent	4	14.8
Oui parfois	9	33.3

## 2. Mesures en place relatives aux antibiogrammes

Quelles mesures sur les antibiogrammes sont mises en place

Mesures antibiogrammes	N	%
Bloquer le rendu de certains antibiogrammes	12	44.4
Rendre des antibiogrammes ciblés/sélectifs	10	37.0
Rendre des antibiogrammes interprétés	14	51.8
Aucune mesure	4	14.8

## 3. Suivi des résistances bactériennes

26 hôpitaux sur 27 effectuent un suivi des résistances bactériennes (96.3%)

3.1 A quel niveau ce suivi est-il effectué ?

Suivi des résistances	N	%
Au niveau hôpital	22	84.6
Par secteurs	1	3.8
Par services	8	30.8
Pour certains services uniquement	5	19.2

3.2 Les résultats de surveillance sont-ils diffusés ?

Diffusion données résistances (N=26)	N	%
Aux instances	17	65.4
Aux services	7	26.9
A certains services uniquement	7	26.9
Autres	6	23.1
CLIN/hygiène	3	11.5
Consultable en ligne (intranet, ConsoRes)	3	11.5

3.3 Les données de résistance sont-elles utilisées pour mettre en place des actions ou fixer des objectifs ?

Utilisation des données résistances	N	%
Oui	13	50.0
Non	11	42.3
En cours	2	7.7

Participation réseau surveillance	N	%
Oui	26	96.3

1 réponse manquante

Troisième partie : réponses des pharmaciens sur le rôle et les mesures en place au niveau de la pharmacie

### 1. Informatisation de la prescription

1.1 Dans votre établissement, la prescription est-elle informatisée ?

Prescription informatisée	N	%
Oui, complètement	20	74.1
Oui, partiellement	7	25.9

1.2 Quel est le taux de couverture de l'informatisation ?

Moyenne (écart-type) = 76.9 (23.0)

Médiane [IQR] = 82.0 [64-95]

### 2. Champs obligatoires pour la prescription

2.1 Existe-t-il des champs obligatoires bloquants pour la délivrance des antibiotiques (durée, indication, justification pour les durées prolongées) ?

Champs obligatoires	N	%
Oui	7	25.9
Non	20	74.1

2.2 Quels sont les champs obligatoires en place ?

Types champs obligatoires (N=7)	N	%
Durée	3	42.8
Indication	3	42.8
Justification traitement prolongé (> 7 j.)	0	0.0
Autres*	2	28.5

\*situation clinique, site infectieux, justification du traitement

2.3 Ces champs obligatoires sont en place pour :

Application champs obligatoires (N=7)	N	%
Tous les antibiotiques	2	28.6
Certains antibiotiques	5	71.4

### 3. Alertes

3.1 Existe-t-il une alerte pour la réévaluation ?

Alerte réévaluation	N	%
Oui, bloquante	1	3.7
Oui, non bloquante	20	74.1
Non	6	22.2

## 3.2 Existe-t-il une alerte pour les durées longues ?

Alerte durée	N	%
Oui	2	74.4
Non	25	92.6

## 4. Mesures pharmacie

Parmi les mesures suivantes, lesquelles sont en place dans votre établissement ?

Mesures en place	N	%
Liste antibiotiques surveillés	25	92.6
Fiche spécifique prescription antibiotiques	16	29.3
Prescription restreinte (avis référent) NON BLOQUANTE	15	55.6
Prescription restreinte (avis référent) BLOQUANTE	11	40.7
Dispensation restreinte à J3 POURSUIVIE si absence renouvellement	6	22.2
Dispensation restreinte à J3 STOPEE si absence renouvellement	13	48.2
Contrôle des durées	6	22.2
Autres*	3	11.1

\*dispensation restreinte à 4j. ; vérif antibiogramme pour certains antibiotique; indication pénèmes et piperacilline/tazo; incitation retour antibiotiques non utilisés

## 5. Missions pharmaciens

## 5.1 Existe-t-il un contrôle pharmaceutique particulier des antibiotiques ?

Contrôle spécifique des antibiotiques	N	%
Oui	25	92.6
Non	2	7.4

## 5.2 Quelles sont les missions assurées par le pharmacien concernant le bon usage des antibiotiques ?

Missions pharmaciens	N	%
Alerter le référent sur certaines prescriptions	26	96.3
Dispenser des conseil antibiothérapie	18	66.7
Se déplacer dans les services (pharmacie clinique)**	8	29.6
Participer au staff référence infectieux	10	37.0
Participer aux staffs avec les services	5	18.5
Participer à des actions de formation/information	12	44.4
Autres*	2	11.8

\* participation à la CAI; vérification durée administration et modalités d'administration

\*\* 1 hôpital va démarrer la pharmacie clinique

## 6. Suivi des consommations antibiotiques

Le suivi des consommations est assuré dans les 27 hôpitaux (100%)

## 6.1 A quel niveau est effectué le suivi des consommations antibiotiques ?

Suivi consommation antibiotiques	N	%
Niveau hôpital	16	59.2
Par secteurs	10	37.0
Par services	13	48.1
Pour certains services uniquement	7	25.9

## 6.2 Les résultats des consommations antibiotiques sont-ils diffusés ?

<b>Diffusion consommation antibiotiques</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Pas diffusion	1	3.7
Diffusion consommation aux instances	24	88.9
Diffusion consommation services	6	22.2
Diffusion consommation certains services uniquement	9	33.3
Autre (soirée antibiotiques)	1	3.7

## 6.3 Les données sont-elles utilisées pour mettre en place des actions ou fixer des objectifs ?

<b>Utilisation des données de consommation</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Oui	17	63.0
Non	10	37.0

## 6.4 Participez-vous à un réseau de surveillance ?

<b>Réseau de surveillance</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Oui	22	81.5
Non	5	18.5



Remplissage des échelles : Évaluez les affirmations selon votre niveau d'adhésion						
1	2	3	4	5	6	7
☹		☺		☺		
Pas du tout d'accord	Pas d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Assez d'accord	D'accord	Tout à fait d'accord

2.4 Lorsque je choisis une antibiothérapie pour traiter une infection... ?							
☞ Évaluez les affirmations suivantes selon qu'elles correspondent pas du tout (1) ou tout à fait (7) à votre pratique							
	1	2	3	4	5	6	7
Je prends en compte la gravité de l'état du patient ou ses comorbidités	<input type="checkbox"/>						
Je choisis l'antibiotique d'après mon expérience personnelle	<input type="checkbox"/>						
Je suis les recommandations locales pour cette indication	<input type="checkbox"/>						
Je suis les conseils du référent en antibiothérapie	<input type="checkbox"/>						
Je suis les recommandations en vigueur dans ma spécialité	<input type="checkbox"/>						
Je choisis le spectre le plus étroit possible en fonction de l'infection	<input type="checkbox"/>						
Je tiens compte de l'impact écologique des antibiotiques (impact collectif de l'émergence de la résistance)	<input type="checkbox"/>						
En cas de traitement probabiliste, je préfère jouer la sécurité, et engager une antibiothérapie à plus large spectre que recommandée	<input type="checkbox"/>						
Je suis les instructions de mon/mes supérieur(s) concernant le traitement de cette infection	<input type="checkbox"/>						

3. Le conseil antibiotique dans votre hôpital		
3.1 Il existe dans votre établissement un programme/dispositif de bon usage des antibiotiques ?	Oui	<input type="checkbox"/> 1
	Non	<input type="checkbox"/> 2
	Je ne sais pas	<input type="checkbox"/> 3
3.2. Quelles sont les personnes impliquées dans le conseil antibiotique dans votre établissement ? ( <u>plusieurs</u> réponses possibles)	Infectiologues	<input type="checkbox"/> 1
	Bactériologistes	<input type="checkbox"/> 2
	Pharmaciens	<input type="checkbox"/> 3
	Equipe opérationnelle en hygiène	<input type="checkbox"/> 4
	Réanimateurs	<input type="checkbox"/> 5
	Internistes	<input type="checkbox"/> 6
	Autre(s) personne(s) Si autre, préciser :	<input type="checkbox"/> 7
	_____	
Je ne sais pas	<input type="checkbox"/> 8	
3.3 Quels sont selon vous les principaux bénéfices à attendre du conseil antibiotique ? (cocher <u>deux</u> réponses au maximum)	Améliorer la prise en charge et le pronostic individuel du patient	<input type="checkbox"/> 1
	Limiter le développement de résistances aux antibiotiques dans la communauté hospitalière	<input type="checkbox"/> 2
	Limiter le développement de résistances aux antibiotiques chez le patient traité	<input type="checkbox"/> 3
	Améliorer les modalités d'administration des antibiotiques (choix, voie d'abord, durée ...)	<input type="checkbox"/> 4
	Réduire les effets secondaires (par exemple, infection à <i>Clostridium difficile</i> )	<input type="checkbox"/> 5
	Limiter les coûts	<input type="checkbox"/> 6
	Autre : Si autre, préciser :	<input type="checkbox"/> 7
_____		

4. Les recommandations du bon usage des antibiotiques et de prise en charge des infections bactériennes		
4.1 Il existe dans votre établissement des recommandations pour la prise en charge curative des infections bactériennes et la prescription des antibiotiques ?	Oui	<input type="checkbox"/> 1
	Non	<input type="checkbox"/> 2
	Je ne sais pas	<input type="checkbox"/> 3
👉 Si <u>oui</u> , merci de compléter les questions suivantes ; sinon passer à la question 5.		
4.1.1 Si oui, ces recommandations sont disponibles... ( <u>plusieurs</u> réponses possibles)	Sous forme de plaquette ou de livret accessible/distribué à tous	<input type="checkbox"/> 1
	En ligne (intranet, site dédié...)	<input type="checkbox"/> 2
	Sous forme d'affiches dans le service	<input type="checkbox"/> 3
	Je ne sais pas	<input type="checkbox"/> 4
	Autre : Si autre, préciser :	<input type="checkbox"/> 5
_____		
4.1.2 Il vous arrive de consulter ces recommandations (cocher <u>une</u> seule réponse)	Très fréquemment	<input type="checkbox"/> 1
	Souvent	<input type="checkbox"/> 2
	De façon ponctuelle	<input type="checkbox"/> 3
	Jamais	<input type="checkbox"/> 4

4.1.3 Dans quelles situations principales vous référez-vous à ces recommandations ? (cocher <u>deux</u> réponses au maximum)	Pour aider à choisir l'antibiothérapie initiale	<input type="checkbox"/>	1
	Pour les infections que je n'ai pas l'habitude de prendre en charge	<input type="checkbox"/>	2
	Pour trouver une alternative en cas d'allergie ou de résistance à mon premier choix d'antibiotique	<input type="checkbox"/>	3
	Pour adapter le traitement à la bactérie responsable de l'infection	<input type="checkbox"/>	4
	Pour aider au choix de la durée de traitement	<input type="checkbox"/>	5
	Autre : Si autre, préciser :	<input type="checkbox"/>	6
_____			
4.1.4 Dans quelles situations vous arrive-t-il de rencontrer des difficultés pour appliquer ces recommandations ? (cocher <u>deux</u> réponses au maximum)	Je ne rencontre pas de difficultés pour appliquer les recommandations	<input type="checkbox"/>	1
	Je considère que les recommandations ne sont pas adaptées à la sévérité clinique de certains patients	<input type="checkbox"/>	2
	Je considère que les recommandations ne sont pas adaptées au terrain particulier de certains patients (allergie, insuffisance rénale...)	<input type="checkbox"/>	3
	Je trouve que les recommandations ne correspondent pas aux habitudes de prescription du service	<input type="checkbox"/>	4
	Je trouve que les recommandations ne correspondent pas aux préconisations des sociétés savantes de ma discipline	<input type="checkbox"/>	5
	J'ai des doutes sur l'efficacité du traitement proposé en 1ère intention	<input type="checkbox"/>	6
	Autre : Si autre, préciser :	<input type="checkbox"/>	7
_____			

5. Le(s) référent(s) en antibiothérapie ou spécialiste(s) en infectiologie			
5.1 Dans votre établissement, un (des) référent(s) antibiotique(s) est (sont) présent(s) pour vous aider sur la prise en charge des infections ou à la prescription d'antibiotiques ?	Oui	<input type="checkbox"/>	1
	Non	<input type="checkbox"/>	2
	Je ne sais pas	<input type="checkbox"/>	3
↳ Si oui, merci de compléter les réponses suivantes ; sinon passer à la question 6.			
5.1.1 A quelle fréquence bénéficiez-vous de l'avis d'un référent ou d'un infectiologue ? (cocher <u>une seule</u> réponse)	Très fréquemment	<input type="checkbox"/>	1
	Souvent	<input type="checkbox"/>	2
	De façon ponctuelle	<input type="checkbox"/>	3
	Jamais	<input type="checkbox"/>	4
5.1.2 Qui est le plus souvent à l'initiative de cet avis ? (cocher <u>une seule</u> réponse)	Vous sollicitez le référent pour un avis	<input type="checkbox"/>	1
	Le référent vous contacte	<input type="checkbox"/>	2
5.1.3 Le conseil du référent est majoritairement dispensé ? (cocher <u>une seule</u> réponse)	Par téléphone	<input type="checkbox"/>	1
	Au lit du malade	<input type="checkbox"/>	2
	Par un message dans le dossier (informatisé) - indépendamment d'un contact préalable	<input type="checkbox"/>	3
	Autre Si autre, préciser :	<input type="checkbox"/>	4
_____			
5.1.4 Lorsque vous sollicitez l'avis du référent, vous estimez que sa disponibilité est... ? (cocher <u>une seule</u> réponse)	Très satisfaisante	<input type="checkbox"/>	1
	Satisfaisante	<input type="checkbox"/>	2
	Pas satisfaisante	<input type="checkbox"/>	3

5.1.5 Selon vous, la présence d'un ou plusieurs référent(s) en antibiothérapie est un élément important du conseil antibiotique ? (cocher <u>une seule</u> réponse)	Oui	<input type="checkbox"/>	1				
	Non	<input type="checkbox"/>	2				
	Je ne me prononce pas	<input type="checkbox"/>	3				
5.1.6 Dans quelle(s) situation(s) principales avez-vous affaire au référent antibiotique ou au spécialiste en infectiologie ? (cocher <u>deux réponses au maximum</u> )	Pour aider au diagnostic de l'infection	<input type="checkbox"/>	1				
	Pour les infections que je n'ai pas l'habitude de prendre en charge	<input type="checkbox"/>	2				
	Pour aider à choisir l'antibiothérapie initiale	<input type="checkbox"/>	3				
	Pour trouver une alternative en cas d'allergie à mon premier choix d'antibiotique	<input type="checkbox"/>	4				
	Pour adapter l'antibiothérapie après rendu des résultats bactériologiques	<input type="checkbox"/>	5				
	Pour aider au choix de la durée de traitement	<input type="checkbox"/>	6				
	Autre(s) situation(s) Si autre, préciser :	<input type="checkbox"/>	7				
5.1.7 Dans quelle(s) situation(s) principales il vous arrive de rencontrer des difficultés à suivre l'avis du référent ou spécialiste en infectiologie ? (cocher <u>deux réponses au maximum</u> )	Je ne rencontre pas de difficultés	<input type="checkbox"/>	1				
	Lorsque je considère que l'antibiothérapie proposée n'est pas adaptée à l'état clinique du patient	<input type="checkbox"/>	2				
	Lorsque je considère que l'antibiothérapie proposée retarde la sortie du patient	<input type="checkbox"/>	3				
	Lorsque le référent préconise d'attendre avant d'initier une antibiothérapie	<input type="checkbox"/>	4				
	Lorsque mon supérieur me donne des consignes différentes	<input type="checkbox"/>	5				
	Lorsque je ne maîtrise pas le protocole d'antibiothérapie suggéré par le référent	<input type="checkbox"/>	6				
	Lorsque la proposition du référent n'apporte pas de bénéfice par rapport à la situation	<input type="checkbox"/>	7				
	Autre(s) Si autre, préciser :	<input type="checkbox"/>	8				
5.1.8 Quelle est selon vous l'utilité des avis dispensés par le référent ?							
☞ Évaluez les affirmations suivantes selon qu'elles correspondent pas du tout (1) ou tout à fait (7) à votre opinion							
	1	2	3	4	5	6	7
Sur l'aide au diagnostic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sur le choix de la molécule pour la prise en charge optimale du patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sur le choix de la molécule pour réduire l'impact écologique de l'antibiotique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sur l'interprétation des résultats bactériologiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pour une aide à la réévaluation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sur la durée de traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pour l'adaptation de traitements dans des cas particuliers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Les informations sur les antibiotiques et les résistances bactériennes		
6.1 Etes-vous régulièrement tenu(e) informé(e) des évolutions concernant les recommandations antibiotiques (locales ou nationales) ? (cocher <u>une</u> seule réponse)	Oui, suffisamment	<input type="checkbox"/> 1
	Oui, mais insuffisamment	<input type="checkbox"/> 2
	Non	<input type="checkbox"/> 3
6.1.1 Si oui, par qui êtes-vous, en règle générale informé(e), des évolutions concernant les recommandations antibiotiques ? (cocher <u>deux</u> réponses au maximum)	Les instances ou comités locaux (CME, CLIN, Comités anti-infectieux)	<input type="checkbox"/> 1
	Les personnes en charge du conseil antibiotique	<input type="checkbox"/> 2
	Les sociétés savantes de votre spécialité	<input type="checkbox"/> 3
	Vos collègues ou supérieurs	<input type="checkbox"/> 4
	Vous-mêmes (recherches personnelles d'informations, littérature médicale...)	<input type="checkbox"/> 5
6.2 Etes-vous régulièrement informé(e) sur les consommations d'antibiotiques <u>de votre hôpital</u> ? (cocher <u>une</u> seule réponse)	Oui, suffisamment	<input type="checkbox"/> 1
	Oui, mais insuffisamment	<input type="checkbox"/> 2
	Non	<input type="checkbox"/> 3
6.3 Etes-vous régulièrement informé(e) sur les consommations d'antibiotiques <u>de votre service</u> ? (cocher <u>une</u> seule réponse)	Oui, suffisamment	<input type="checkbox"/> 1
	Oui, mais insuffisamment	<input type="checkbox"/> 2
	Non	<input type="checkbox"/> 3
6.4 Etes-vous régulièrement informé(e) sur l'évolution des résistances bactériennes de votre hôpital ? (cocher <u>une</u> seule réponse)	Oui, suffisamment	<input type="checkbox"/> 1
	Oui, mais insuffisamment	<input type="checkbox"/> 2
	Non	<input type="checkbox"/> 3

7. Les outils et les mesures pour améliorer la prescription des antibiotiques							
7.1 Il existe dans votre établissement des systèmes d'alerte ou de rappel automatique concernant la prescription antibiotique (par exemple, réévaluation d'une antibiothérapie probabiliste) ?	Oui	<input type="checkbox"/> 1					
	Non	<input type="checkbox"/> 2					
	Je ne sais pas	<input type="checkbox"/> 3					
7.1.1 Si oui, quels types de système d'alerte ou de rappel automatique ? (plusieurs réponses possibles)	Rappel pour la réévaluation d'une antibiothérapie probabiliste à 48h-72h	<input type="checkbox"/> 1					
	Rappel pour le switch vers une antibiothérapie orale	<input type="checkbox"/> 2					
	Alerte lorsque la durée de prescription paraît trop longue	<input type="checkbox"/> 3					
	Alerte (informatique ou téléphonique) en cas de résistance bactérienne	<input type="checkbox"/> 4					
7.1.2 Ces alertes et rappels automatiques améliorent ou pourraient améliorer vos pratiques ? ⊗ Évaluez les affirmations suivantes selon qu'elles correspondent pas du tout (1) ou tout à fait (7) à votre opinion							
	1	2	3	4	5	6	7
Alerte réévaluation antibiothérapie probabiliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rappel passage à une antibiothérapie orale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alerte sur la durée de traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alerte en cas de résistance(s) bactérienne(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.2 Il existe dans votre établissement des mesures d'encadrement de la prescription des antibiotiques (par exemple, nécessité de renseigner obligatoirement l'indication ou la durée du traitement) ?	Oui	<input type="checkbox"/> 1					
	Non	<input type="checkbox"/> 2					
	Je ne sais pas	<input type="checkbox"/> 3					

7.2.1 Si oui, quels sont les mesures d'encadrement en place ?	Indication thérapeutique à renseigner	<input type="checkbox"/>	1					
	Durée du traitement à renseigner	<input type="checkbox"/>	2					
	Arrêt automatique des prescriptions (par exemple à 7 jours)	<input type="checkbox"/>	3					
	Retrait de certains antibiotiques des stocks	<input type="checkbox"/>	4					
	Réévaluation obligatoire	<input type="checkbox"/>	5					
	Validation obligatoire de la prescription par l'un des référent(s) pour certains antibiotiques	<input type="checkbox"/>	6					
	Autre(s) : Si autre, préciser :	<input type="checkbox"/>	7					
7.2.2 Ces mesures d'encadrement améliorent ou pourraient améliorer vos pratiques ?								
🔗 Évaluez les affirmations suivantes selon qu'elles correspondent pas du tout (1) ou tout à fait (7) à votre opinion								
	1	2	3	4	5	6	7	
Indication thérapeutique à renseigner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Durée du traitement à renseigner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Arrêt automatique des prescriptions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Retrait de certains antibiotiques des stocks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Réévaluation obligatoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Validation obligatoire de la prescription par l'un des référent(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7.3 Il existe dans votre établissement d'autres outils ou actions pour améliorer l'usage des antibiotiques ?	Oui						<input type="checkbox"/>	1
	Non						<input type="checkbox"/>	2
	Je ne sais pas						<input type="checkbox"/>	3
7.3.1 Si oui, quels sont les autres outils et actions qui existent dans votre établissement ?	Des recommandations concernant l'antibiothérapie directement sur l'antibiogramme	<input type="checkbox"/>	1					
	Des audits sur les prescriptions avec retours d'expérience (feedbacks)	<input type="checkbox"/>	2					
	Des sessions de formation sur le bon usage des antibiotiques pour les internes	<input type="checkbox"/>	3					
	Le renforcement de la formation en infectiologie et sur la résistance bactérienne durant le cursus universitaire	<input type="checkbox"/>	4					
	Des sessions d'information sur l'antibiothérapie ou sur la résistance bactérienne à destination des seniors	<input type="checkbox"/>	5					
	Des réunions de service pour discuter de cas cliniques ou des actualités en infectiologie/antibiothérapie	<input type="checkbox"/>	6					
	Des protocoles d'antibiothérapie par spécialité	<input type="checkbox"/>	7					
7.3.2 Ces autres outils et mesures améliorent ou pourraient améliorer les pratiques ?								
🔗 Évaluez les affirmations suivantes selon qu'elles correspondent pas du tout (1) ou tout à fait (7) à votre pratique / votre opinion								
	1	2	3	4	5	6	7	
Recommandations directement sur l'antibiogramme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Audits et feedbacks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sessions de formation pour les internes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Renforcement de la formation à l'université	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sessions d'informations pour les seniors	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Staffs cas cliniques et actualisation des bonnes pratiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Protocoles d'antibiothérapie par service	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## Annexe 4

**NIVEAU ORGANISATIONNEL**

<p><b>Mesures et interventions</b></p> <p>1. <b>Les missions</b> Pourriez-vous décrire vos <b>missions</b> dans le cadre du programme hospitalier d'antibiothérapie ?</p>	
<p>2. <b>Les objectifs</b> Quelles sont selon vous les objectifs d'un dispositif de maîtrise des antibiotiques ? Avez-vous fixé, au niveau de votre établissement, des <b>objectifs à atteindre</b> en matière de prescription antibiotique ?</p>	
<p>3. <b>Les priorités</b> Quelles sont les <b>priorités</b> que vous vous donnez par rapport aux missions dévolues au(x) effecteur(s) du conseil antibiotique ?</p>	
<p>4. <b>Les mesures concrètes</b> Quelles sont les mesures concrètes / les interventions en place dans votre établissement pour favoriser le bon usage des antibiotiques ? Ces mesures / interventions visent-elles plus particulièrement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. certaines classes d'antibiotiques ?</li> <li>b. certaines bactéries ?</li> <li>c. certaines infections ?</li> </ul>	
<p>5. <b>Les recommandations</b> Existe-t-il des recommandations (ou une politique locale) pour la prescription des antibiotiques ? Savez-vous ce qui a motivé la mise en place de ces interventions spécifiques (développement de résistance ? consommation d'antibiotiques ? leurs coûts ?)</p>	
<p>6. <b>Mesures systématiques</b> Existe-t-il des <b>mesures systématiques</b> en place au sein de votre établissement (révisions des prescriptions de certains antibiotiques, dispensation contrôlée de certaines classes d'antibiotiques, avis systématique sur les bactériémies positives) ?</p>	
<p>7. <b>Supports informatiques</b> Existe-t-il des supports informatiques pour aider à la prescription et/ou au conseil antibiotique ? Rappels automatiques sur les prescriptions, systèmes d'alerte de la bactériologie ou outil informatique d'aide à la décision</p>	
<p><b>Rôles et responsabilités</b></p> <p>1. <b>Acteurs du conseil antibiotique</b> Qui sont les <b>personnes impliquées</b> dans le conseil antibiotique dans votre établissement ? Quels sont leurs rôles ? (et <b>votre rôle</b>) Comment vous vous articulez par rapport à ces autres acteurs ?</p>	
<p>2. <b>Les priorités / orientations</b> Comment (et par qui) sont définies les priorités concernant le programme de bon usage des antibiotiques ? Quels sont les éléments externes (politique nationale, groupes d'expert...) qui influent ou sur lesquels vous vous appuyez pour définir votre programme de bon usage des antibiotiques ?</p>	
<p>3. <b>Ressources</b> Qui détermine l'attribution des ressources humaines et financières disponibles ?</p>	

**INTERACTIONS AVEC LES PRESCRIPTEURS**

<p><b>Relations avec les prescripteurs</b></p> <p>1. <b>Les interlocuteurs</b> Qui sont vos <b>interlocuteurs</b> dans les services de soins ?</p>	
<p>2. <b>Les interactions</b> Quels sont vos <b>moyens de communication</b> privilégiés avec les prescripteurs ? Avez-vous des <b>rencontres régulières</b> avec les services ? Si oui, sous quelle forme (participation aux staffs, à la visite, rondes dans les services...)</p>	
<p>3. <b>Interventions</b> auprès des prescripteurs Quand est-ce que vous pensez intervenir le <b>plus fréquemment</b> (ou être le <b>plus utile</b>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- À l'initiation du traitement (traiter ou non)</li> <li>- A 3 ou 4 jours, après l'antibiothérapie probabiliste</li> <li>- Pour le suivi spécifique de certaines infections</li> </ul>	
<p>4. <b>Attentes</b> des prescripteurs Quels sont les attentes des prescripteurs lorsqu'ils vous sollicitent ?</p>	
<p>5. <b>La réception de l'avis</b> Est-ce que vous pensez que vos avis sont suivis ? Quels sont les <b>arguments</b> les plus fréquents lorsque le prescripteur ne suit pas l'avis ? Avez-vous rencontré des situations où le conseil a pu <b>déstabiliser</b> le prescripteur ? (en le mettant face à nouveau un choix, une nouvelle décision à prendre...)</p>	
<p>6. <b>Freins</b> Avez-vous identifié des situations ou des facteurs qui <b>empêchent l'application</b> du conseil donné ? (manque de connaissances, crainte...) ? Dans quelles situations rencontrez-vous des <b>difficultés à dispenser</b> des conseils en antibiothérapie ? (réticences dans le service...)</p>	
<p>7. <b>Facteurs facilitants</b> Dans quelles situations le <b>dialogue</b> avec les prescripteurs est <b>facilité</b> ? Quels sont les facteurs qui facilitent l'application du conseil ?</p>	

**MESURES / EVALUATIONS DES ACTIONS**

<p><b>Mesures et évaluations des actions</b></p> <p>1. <b>Les résultats</b> Comment évaluez-vous les résultats des mesures/interventions mises en place ? Faites-vous part des résultats des mesures/interventions ?</p>	
<p>2. <b>Les consommations</b> antibiotiques / suivi <b>des résistances</b> Est-ce que vous diffusez les données de consommation antibiotique niveau service ou hôpital ? Est-ce que vous communiquez sur les résistances bactériennes (écologie locale) ? Est-ce que vous vous appuyez sur ces informations pour justifier / orienter vos actions ?</p>	
<p>3. <b>Efficacité</b> Comment définiriez-vous l'efficacité du conseil antibiotique / un conseil antibiotique efficace ?</p>	

**PISTES D'AMELIORATION**

<p><b><u>Interventions / mesures potentielles</u></b></p> <p><b>1. Les interventions</b>          Quelles seraient les interventions à mettre en œuvre dans votre établissement pour améliorer la prescription des antibiotiques ?          Avez-vous connaissances d'autres interventions ou mesures pour favoriser le bon usage des antibiotiques ?          Est-ce que cela pourrait constituer une piste pour votre établissement ?          Quelles seraient les barrières éventuelles pour la mise en œuvre ?</p>	
<p><b>2. Formation</b>          Est-ce qu'il faudrait renforcer les <b>connaissances</b> des prescripteurs ?          Est-ce qu'il faudrait accroître la <b>formation</b> des internes ?</p>	
<p><b>3. Sensibilisation</b>          Est-ce que vous trouvez les médecins prescripteurs <b>sensibilisés</b> à la problématique des antibiotiques et/ou de la résistance bactérienne ?          Faudrait-il que les médecins soient sensibilisés dans un autre cadre? Au sein de leur spécialité ? (congrès, colloque, sociétés savantes...)</p>	
<p><b>4. Conseil antibiotique idéal</b>          Quel serait selon vous le conseil antibiotique idéal ?          (davantage de ressources humaines, plus de moyens informatiques...)</p>	

## Annexe 5

### TECHNICAL APPENDIX

This document presents supplementary data and detailed calculations for the parameters used in the model.

#### Part 1: Parameters' values

##### 1. Parameters' value according to the strategy

In our model, we compared ASP strategies to a "Baseline strategy: no intervention".

**Strategy 1** focused on day 1 interventions, which would affect the proportion of appropriate empirical treatment (AET) and the proportion of treatment initiation (Table 1). We set the proportion of AET to 80%, which could be considered as a high level but reported in several studies [1,2] and improvement of initial prescription after ASP implementation was widely described in the literature [3–6]. We made a conservative choice as appropriateness was increased only when patients had risk factors of ESBL infections; the other parameters were left unchanged. We reduced inappropriate initiation of antimicrobials to less than 17% [7,8]. We also reduced the proportion of infected patients for whom antibiotics were not initiated [9].

**Strategy 2** focused on day 2 or day 3 when susceptibility results are available and empirical therapy reassessed. In case of AET, 75% of initial treatment were deescalated to a narrower spectrum [1]. We chose to apply the same proportion to ESBL-infected patients, though in the literature, this proportion was in general lower [10]. A systematic review of antibiotic prescriptions could help attending physicians to overcome their reluctance to de-escalate to a narrower spectrum in case of resistance. In case of inappropriate empirical treatment (IET), 100% of the empirical therapy were adjusted with ASP intervention. This hypothesis was slightly more optimistic than the effect reported by studies (80% to 90% of treatment for ESBL infections were adjusted at D2-D3) [3,11].

**Strategy 3** combines the effect of strategies 1 and 2.

Table 1 summarises all parameters value for baseline scenario (and references) and depicts strategies' effect.

**Table 1: Main parameters' value according to the strategy**

Parameter	Baseline [source]	Strategy 1	Strategy 2	Strategy 3
Appropriate empirical treatment (AET) - Non-severe form				
ESBL -				
RF -	0.91 [12]	0.91	No change	0.91
RF +	0.617 [12]	0.80	No change	0.80
ESBL +				
RF -	0.383 [13]	0.383	No change	0.383
RF +	0.379 [13]	0.80	No change	0.80
Appropriate empirical treatment (AET) - Severe form				
ESBL -				
RF -	0.826 [14]	0.826	No change	0.826
RF +	0.674 [14]	0.80	No change	0.80

ESBL +				
RF -	0.263 [15]	0.263	No change	0.263
RF +	0.463 [15]	0.80	No change	0.80
Unnecessary antimicrobial therapy initiated (unconfirmed infection)	0.41 [16]	0.165	No change	0.03
Infected patients not treated with antibiotics	0.018 [9]	0.011	No change	0.011
Discontinuation (day 3) of treatment for non-infected patients	0.37 [17]	No change	0.75	0.75
Treatment reassessment at day 3 - Non-severe form				
De-escalation (AET)				
ESBL -	0.44 [18]	No change	0.75	0.75
ESBL +	0.34 [10]	No change	0.75	0.75
Escalation (IET)				
ESBL -	0.676 [19]	No change	0.75	0.75
ESBL +	0.786 [5]	No change	1	1
Treatment reassessment at day 3 - Severe form				
De-escalation (AET)				
ESBL -	0.427 [20]	No change	0.75	0.75
ESBL +	0.182 [20]	No change	0.75	0.75
Escalation (IET)				
ESBL -	0.649 [20]	No change	0.75	0.75
ESBL +	0.782 [21]	No change	1	1

ESBL: Extended spectrum beta-lactamases (+: positive/-: negative) / RF: Risk factor (+: present/-: absent)

## 2. Model's parameters

Table 2 summarises all parameters of the model, as well as the range of credible values used in the one-way determinist sensitivity analysis and the distribution used in the probabilistic sensitivity analysis.

**Table 2: Model's parameters**

	Parameter	Range	Distribution	Source
<b>Risk factors and ESBL infection</b>				
Probability of having risk factors of ESBL colonisation or infection				
Non-severe form	0.171			[22]
Severe form	0.527			[23]
Probability of being ESBL carrier – non-infected ESBL patients				
Non-severe form <sup>1</sup>	0.0558			
Severe form <sup>2</sup>	0.0585			
Probability of ESBL infection				
Non severe form <sup>3</sup>	(0.04)	0.03-0.08	Uniform	
Patients with risk factors	0.0238			Estimated from [22]
Patients without risk factors	0.144			[22]
Severe form <sup>4</sup>	(0.085)	0.07-0.12	Uniform	

Patients with risk factors	0.1054			[24]
Patients without risk factors	0.0623			Estimated from [24]
<b>Diagnosis of infection and empirical therapy</b>				
Probability of inappropriate diagnosis at admission <sup>5</sup>	0.127	0.00-0.25	Uniform	[25]
Probability of having a severe form of infection at presentation (severe sepsis or septic shock)	0.12	0.04-0.25	Uniform	[12]
Probability of being treated with antibiotics				
Non-severe form	0.982			Estimated from [26]
Severe form	1			Hypothesis
Probability of being colonised at admission				
Non-severe form	0.09	0.03-0.12	Uniform	[27]
Severe form	0.13	0.09-0.15	Uniform	[28]
<b>Length of stay</b>				
Patients with an ESBL - infection, non-severe form, mean (SD)	6.78 (7.15)			ATIH database
Patients with an ESBL + infection, non-severe form, mean (SD)	8.78 (7.15)			Adapted from [5]
Patients with an ESBL - infection, severe form, mean (SD)	11.44 (11.67)			ATIH database
Patients with an ESBL + infection, severe form, mean (SD)	12.44 (11.67)			Adapted from [29]
<b>In-hospital resistance acquisition<sup>6</sup></b>				
Probability of in-hospital ESBL acquisition, per day				
Non severe form (prevalence=13.4%)	0.004131			[30]
Severe form (prevalence=19%)	0.004689			[31,32]
Probability of in-hospital ESBL acquisition for patients with no antibiotic exposure	0.00246			[30]
<b>Mortality</b>				
Probability of in-hospital mortality among patients (non-severe form)				
with an ESBL - infection	0.01			[6,22]
with an ESBL - infection, and not treated with antibiotics	0.03			Hypothesis
with an ESBL + infection, and appropriate empirical therapy	0.04			[6,10]
with an ESBL + infection, and inappropriate empirical therapy	0.06			[5,13,33,34]
with an ESBL + infection, not treated with antibiotics	0.08			Hypothesis
Probability of in-hospital mortality among patients (severe form)				
with an ESBL - infection, and appropriate empirical therapy	0.125			[20,35–37]
Patients with an ESBL - infection, and inappropriate empirical therapy	0.198			[20]
with an ESBL + infection, and appropriate empirical therapy	0.18			[37,38]
with an ESBL + infection, and inappropriate empirical therapy	0.25			[20,37–39]

Probability of in-hospital mortality for patients with no infection	0.01			Hypothesis
<b>Hospital readmission</b>				
Time elapsed since previous hospitalisation < 12 months	See Table 4			
Time elapsed since previous hospitalisation > 12 months <sup>7</sup>	0.00018			
<b>Resistance in the community</b>				
Monthly probability to acquire a resistance in the community	0.006879			[40]
Monthly probability to lose resistance in the community, time elapsed since acquisition < 4 months	0.153690			[40]
Monthly probability to lose resistance in the community, time elapsed since acquisition > 4 months	0.044837			[40]
<b>Costs (hospital stays)</b>				
Daily hospital cost of a non-severe, non-ESBL infection	461.06€	369-555 <sup>8</sup>	Gamma	French database - see supplementary for details
Daily hospital cost of a non-severe, ESBL infection	462.87€	370-555 <sup>8</sup>	Gamma	French database - see supplementary for details
Daily hospital cost of a severe, non-ESBL infection	584.96€	468-702 <sup>8</sup>	Gamma	French database - see supplementary for details
Daily hospital cost of a severe, ESBL infection	699.36€	559-839 <sup>8</sup>	Gamma	French database - see supplementary for details

<sup>1</sup>based on 38% of colonised patients being infected with ESBL (Source Ruppé 2013, France)

<sup>2</sup>based on 55% of colonised patients being infected with ESBL (Source Razazi 2012, France)

<sup>3</sup> Estimated with an overall ESBL infection prevalence of 4% (Source De La Blanchardière 2015)

<sup>4</sup> Estimated with an overall ESBL infection prevalence of 8.5% (Source Zahar 2017, France)

<sup>5</sup> Inappropriate diagnosis: range of possible values was hypothetically determined

<sup>6</sup> Daily resistance acquisition rate was multiplied by the LOS

<sup>7</sup> Monthly probability of being hospitalised for an cUTI or pyelonephritis, including septic forms

<sup>8</sup> +/- 20% of baseline value

### 3. Estimation of hospital-acquired carriage of Extended-spectrum Beta-Lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E).

The risk of acquisition of ESBL-E for hospitalised patients depends on several factors, including the number of colonised patients on the ward on a given day (colonisation pressure) and the use of antibiotics (antibiotic pressure).

From the work of Kluytmans-Van den Bergh, we used the following rate of acquisition of ESBL-E [30]:

$$\alpha + \beta * \left(\frac{I}{N}\right)$$

Where

$\alpha$  is background transmission rate – including acquisition from healthcare workers and visitors, acquisition from the environment, and acquisition through endogenous route (risk increased under antibiotic pressure).

$\beta$  is the patient-dependent acquisition rate that depends on the colonisation pressure on the ward

$l$  is the number of colonised patients on the ward

$N$  is the total number of patients on the ward

$l/N$  represents the fraction of ESBL-E carriers or, the prevalence of ESBL carriers.

From the same work, we used the following parameters:

$\alpha = 0.0028$  ; 95%IC [0.00088-0.0045]

$\beta = 0.010$  ; 95%IC [0.00055-0.030]

However, we did not use the values for the prevalence of ESBL-E carriers ( $l/N$ ), as we wanted to differentiate the risk of acquisition in a medical ward and an intensive care ward, where the prevalence of colonised patients is higher.

- Prevalence in a medical ward = 13%, with 9% of patients already colonised at admission and 4% of hospital-acquired colonisation [27,41].
- Prevalence in an intensive care unit (ICU) = 19%, with 13% of patients already colonised at admission and 6% of patients who acquired a resistant bacteria during their hospital stay [31,32]

The rate of acquisition was converted into a probability using the following formula:  $1 - e^{-(\alpha + \beta \frac{l}{N})}$

In our model, we varied the probability of acquiring resistant bacteria according three situations:

- Patient with a non-severe urinary-source infection (pyelonephritis or complicated urinary tract infection – UTI) hospitalised in a medical ward (situation 1);
- Patient with a severe form of infection (urinary-source severe sepsis or septic shock), hospitalised in part in an ICU (situation 2);
- Patient hospitalised but not treated with antibiotics (non-confirmed infection) (situation 3).

The risk of acquisition was dependent of the length of stay.

Values used in the model are summarised in the Table 3

**Table 3: Daily probability of acquisition of ESBL-E during the hospital stay**

Situation	$\alpha$ - « background transmission rate »	$\beta$ - « patient-dependent acquisition rate »	$l/N$ - prevalence of ESBL carriers	Model parameter
Situation 1	0.0028	0.010	0.13	0.00413
Situation 2	0.0028	0.010	0.19	0.00469
Situation 3	0.0014 <sup>a</sup>	0.010	0.13	0.00270

<sup>a</sup> the initial value of  $\alpha$  was divided by 2 as the patient was not treated by antibiotic, though no antibiotic pressure.

#### 4. Estimation of baseline monthly hospitalisation rate for non-severe urinary-source infections and septicaemia

For the first 12 months after the initial hospitalisation, we estimated a monthly rate of being readmitted to the hospital. The risk of readmission was not the same according to the type of the index hospitalisation; for instance, a patient who had a non-severe form of ESBL infection, who was not adequately treated during the stay, had an increased risk of being readmitted in 30 days after discharge. From the literature, we obtained the risk of readmission at 1 month, and 3 months in most cases. We estimated that this risk decreased by 50% per month following discharge. As described in table 4, the probability of being readmitted the first month after a non-severe and non-ESBL infectious episode, adequately treated, was of 14.7%; the following month, this probability dropped to 7.35% ( $14.7 \times 0.5$ ).

**Table 4: Monthly probability of readmission according to the type of infection and discharge from index hospital stay**

Type infection and discharge from index hospitalisation	M1	M2	M3	M4	M5
Deceased	0.000	0.000	0.000	M3*0.5	M4*0.5
Non-severe ESBL - AET	0.147 [19]	0.0735	0.0368		
Non-severe ESBL - IET	0.175*	0.0875	0.0437		
Non-severe ESBL + AET	0.221**	0.110	0.055		
Non-severe ESBL + IET	0.263*	0.130	0.065		
Severe ESBL - AET	0.234 [42]	0.117	0.059		
Severe ESBL - IET	0.278*	0.139	0.070		
Severe ESBL + AET	0.410***	0.205	0.102		
Severe ESBL + IET	0.484*	0.242	0.121		
Infection not confirmed	0.000	0.000	0.000		

\* Increased risk of being readmitted in case of IET, compared to AET: RR=1.19 [14]

\*\* Increased risk of being readmitted in case of non-severe ESBL+ infection, compared to non-ESBL: RR=1.50 [5]

\*\*\* Increase risk of being readmitted in case of a severe ESBL infection, compared to non-ESBL: RR=1.75 [14]

After one year, we considered that the probability of being readmitted to the hospital was not related to the previous hospitalisation. This probability was the one of being hospitalised urinary-source infections, in the general population.

Using data from Table 5, we related the annual number of hospitalisations for non-severe urinary-source infections and septicaemia to the French population (over 18 years old). We determined an annual probability of being hospitalised, which was then transformed on a monthly probability.

- Annual rate of hospitalisation 0.002167519 (113 068/52 164 698)
- Annual probability of hospitalisation 0.002165172
- Monthly probability of hospitalisation 0.00018061

**Table 5: Estimation of baseline monthly hospitalisation rate for non-severe urinary-source infections and septicaemia**

Data	Value	Source
French population over 18 years old on the 1 <sup>st</sup> January 2017	52 164 698	INSEE [43]
Number of hospitalisations for non-severe urinary-source infections in 2016	88536	ATIH [44]

Number of hospitalisation for septicaemia in 2016	24 532	ATIH [44]
Total number of hospitalisations for both types of infection in 2016	113 068	

### 5. ESBL acquisition and decolonisation rates in the community

Based on the study of Van Duijkeren on the long-term carriage of ESBL bacteria in the general population in the Netherlands, we estimated the probability to acquire an ESBL in the community setting [40]. According to this study, the carriage rate for initially ESBL negative participants was of 2.8% at T1 (median time of follow-up: 4.1 months). So we calculated that the monthly acquisition rate was of 0.006878997, using the following formula:

$$P_{acquisition} = 1 - e^{-[1-(1-T1)^{\frac{1}{12}}]} \quad (\text{equation 1})$$

From the same study, we estimated the rate of decolonisation (Table 6). The decolonisation rate was higher during the first 4 months after the initial positive sample than during the following months. So we determined a monthly decolonisation rate for the first period (0 to 4 months, from 100% carriers to 51.3%) of 0.103475807 using the following formula:

$$P_{decolonisation} = 1 - e^{\alpha} \quad (\text{equation 2})$$

Where  $\alpha$  is the regression coefficient from a linear regression model (-0.10923)

From M4 to M8, we estimated the monthly decolonisation rate as following:

M8 % of ESBL carriers = 0.427 = S' x 0.513 (M4 % of ESBL carriers)

$$S' = 1 - (M8/M4)^{1/4} (\text{equation 3})$$

S' = 0.0448367

The probability of decolonisation from the fifth month after initial positive specimen was of 0.0448367

**Table 6: Carriage rates for initially positive ESBL participants at different follow-up points of time.**

Period	Carriage rate*	Time in the follow-up (median in months)
T1	0.513	4.0
T2	0.493	5.2
T3	0.44	6.1
T4	0.431	7.1
T5	0.427	8.0

\*initially positive ESBL participants

### 6. Hospitalisations' characteristics and costs

Using French databases on hospital discharges and costs, we estimated a length of stay (LOS) for non-severe and severe infections, differentiating ESBL and non-ESBL infections. We applied an excess LOS of 2 days for ESBL infected non-severe patients, and 1 day when the infection was severe. Regarding

the cost of hospitalisation, we applied a ratio of increased costs of 30% between susceptible and resistant infections.

**Table 7: Hospitalisations' characteristics and costs according to the type of infection**

Parameter	Non-ESBL infections	ESBL infections
Hospitalisation costs for non-severe infection, mean	3 126 € [45]	4 064€
Length of stay of hospitalisation for non-severe infection, mean (standard deviation)	6.78 (7.15) [44]	8.78 (7.15)
Daily cost of non-severe hospitalisation	461.06€	462.87€
Mean hospitalisation costs for severe infection	6 692€ [45]	8 700€
Mean length of stay of hospitalisation for severe infection	11.44 (11.67) [44]	12.44 (11.67)
Daily cost of severe hospitalisation	584.96€	699.36€

## 7. Evaluation of cost of ASP intervention

To estimate the costs of intervention, we used the gross annual salary of each member of ASP team: a senior infectious disease (ID) specialist, a microbiologist and a pharmacist. To cover every working days, we estimated that 1.5 Full Time Equivalent (FTE) was needed for the ID specialist. We also determined that 0.3 FTE for both the microbiologist and the pharmacist was dedicated to ASP activities. At least, we considered that an ID specialist performed 150 "consultations" – meaning providing advice to the attending physician, face-to-face or by phone – per month. We divided the total cost of human resources by 150 interventions per month to obtain the cost of one consultation.

**Table 8: ASP costs evaluation**

Parameter	Value
Annual salary for an infectious disease specialist - 1.5 FTE	120 000€
Annual salary for a pharmacist - 0.30 FTE	24 000€
Annual salary for a microbiologist - 0.30 FTE	24 000€
Number of consultations per month	150
Monthly ASP costs - human resources	93€

## 8. Model calibration

To assess the robustness of our model and the reliability of the model outputs, we referred to the absolute risk of acquiring a resistance (ESBL) during hospitalisation. From Kluytmans' study, the risk of acquisition per 1 000 patient-day varied between 2.8 and 3.8 [30]. The risk of acquisition of a ESBL-Klebsiella pneumoniae bacteria varied between 2.7 and 4.0 for 1 000 patient-day in another work led by Haverkate in long-term facilities in Chicago [46].

In our model, we ran 30 times our baseline scenario to assess the average number of resistance acquisitions, and the total number of hospital days. We obtained 170 acquisitions and 45 633 hospital-

days. Converted for 1 000 patient-day, we got an acquisition of 3.73, which was in accordance with previous works.