



HAL
open science

Benchmarking de la prescription des antibiotiques en néonatalogie

Séverine Martin-Mons

► **To cite this version:**

Séverine Martin-Mons. Benchmarking de la prescription des antibiotiques en néonatalogie. Médecine humaine et pathologie. Université de la Réunion, 2021. Français. NNT: 2021LARE0038. tel-04853261

HAL Id: tel-04853261

<https://theses.hal.science/tel-04853261v1>

Submitted on 22 Dec 2024

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.

Benchmarking de la prescription des antibiotiques en néonatalogie

Par Séverine MARTIN-MONS

Thèse de Doctorat de l'Université de La Réunion

Dirigée par le Pr Jean-Bernard GOUYON

Présentée et soutenue publiquement le 21 décembre 2021

Devant un jury composé de :

Président **Pr Peter VON THEOBALD**
PUPH, HDR, Centre Hospitalier Universitaire de la Réunion - Site Nord - Université de la Réunion

Rapporteur & Examineur **Pr Laurence FOIX L'HÉLIAS**
PUPH, HDR, Centre Hospitalier Universitaire de Paris – Hôpital Armand Trousseau

Rapporteur & Examineur **Pr Catherine QUANTIN**
PUPH, HDR, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon – Université de Bourgogne

Examineur **Pr Silvia IACOBELLI**
PUPH, HDR, Centre Hospitalier Universitaire de la Réunion - Site Sud - Université de la Réunion

Examineur **Dr Béatrice GOUYON**
Dr et Présidente Directrice Générale de la société Logipren®

Directeur **Pr Jean Bernard GOUYON**
PUPH, HDR, Centre Hospitalier Universitaire de la Réunion - Site Sud - Université de la Réunion

Remerciements

Monsieur le professeur Jean-Bernard Gouyon,

Mes premiers remerciements seront pour vous Professeur. Merci infiniment pour votre bienveillance et votre très grande disponibilité à mon égard. J'ai énormément appris à vos côtés et je suis consciente de l'immense chance que j'ai eu de vous avoir pour directeur de thèse. Je suis particulièrement fière d'avoir été une de vos doctorantes.

Monsieur le professeur Peter Von Théobald,

Merci de votre accompagnement et de votre soutien depuis ma première année d'inscription en thèse de science. Votre écoute, vos conseils ont été très précieux. Il était donc tout naturel pour moi de vous proposer la présidence de ce jury que vous me faites l'honneur d'accepter.

Madame le professeur Quantin,

Merci du temps et de l'intérêt que vous m'avez témoigné au cours de ces années en participant à mon comité de suivi de thèse annuel. Merci de votre disponibilité malgré la distance, et d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse en plus de votre participation au jury.

Madame le professeur Foix L'Helias

Merci de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail de thèse en acceptant d'en être le rapporteur et en participant au jury.

Madame le professeur Silvia Iacobelli,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et plus généralement merci de suivre, depuis plusieurs années, mes avancées personnelles et professionnelles. Silvia, t'avoir à mes côtés est quelque chose de très stimulant et inspirant.

Monsieur Simon Lorrain,

Même si ton nom ne figure pas en couverture de cette thèse, je tiens tout particulièrement à te remercier pour ton accompagnement et ton soutien sans faille dans la réalisation de cette thèse. Tu es mon Co-doctorant, mon binôme de thèse durant ces années. Merci également pour tes allers-retours au CHU. Je suis certaine que les douceurs sucrées du petit boutchou ont été décisives pour mener à bien ce travail !

Madame le docteur Béatrice Gouyon,

Béatrice, quelques lignes ne suffiront pas à te remercier de ton accompagnement, ton soutien au quotidien. Plus qu'une « big boss » tu es très vite devenue un vrai mentor, source d'inspiration et d'excellence de chaque jour. Je serai toujours éternellement fière d'avoir été ton tout premier recrutement à Logipren.

A la Team Logipren,

Merci de rendre nos daily et weekly meeting si sympathiques ! Voici enfin la thèse de science dont vous entendez tous parler depuis des années... elle est enfin là et c'est en partie grâce à vous, au super travail que vous faites tous au quotidien et à l'esprit d'équipe que vous savez partager tous ensemble. C'est un bonheur d'aller au travail chaque jour grâce à vous tous. Mention spéciale à mon binôme pharmacien Marc-Antoine pour ta relecture et tes conseils toujours très pertinents.

A ma famille et belle famille,

Merci pour vos valeurs transmises qui sont la base solide de ce que je suis aujourd'hui. Merci de me porter depuis toutes ces années. Vous m'avez fait grandir, mûrir... Je profite donc de ce moment pour vous faire part de tout mon amour pour vous et de ma plus grande reconnaissance.

A mon alter ego (mon Jojo-Roger) et ma fille (ma Jojo-Josy)

Vous êtes mes passions au quotidien. Quelle chance j'ai de vous avoir pour illuminer ma vie.

RESUME

Titre de la thèse :

Benchmarking de la prescription des antibiotiques en néonatalogie

Résumé :

La variabilité de la prescription est une problématique majeure en néonatalogie. En effet, plus de 70% des médicaments administrés dans les services néonataux des maternités de type III sont hors AMM c'est-à-dire sans règles de prescription claires comme c'est le cas pour la population adulte. Les prescripteurs s'appuient alors sur des recommandations nationales et internationales mais celles-ci sont variables. Elles peuvent, en effet, être différente d'un référentiel à un autre et évoluent aussi dans le temps.

Depuis 2014, 42 services néonataux français dont 29 issus de maternités de type III ont intégré un programme de benchmarking de la prescription dont l'enjeu est l'amélioration des pratiques de prescriptions. L'utilisation commune d'un Logiciel d'Aide à la Prescription CPOE/CDS Logipren® a permis la récupération mensuelle de toutes les informations, pseudonymisées, de prescriptions disponibles (DCI, dosage, durée d'administration, intervalle d'administration, ...). Les prescripteurs sont libres et autonomes dans leurs prescriptions, même s'ils bénéficient de recommandations de prescription.

L'objectif de cette thèse était d'évaluer la variabilité des prescriptions sur de grandes cohortes de patients. Dans un premier temps nous avons cherché à faire le point sur la large part de prescription hors AMM puis avons réalisé un focus sur les antibiotiques, la classe médicamenteuse la plus prescrite en néonatalogie. Nous avons ainsi observé : le taux d'exposition global aux antibiotiques (et sa diminution au cours des années) ainsi que le sous- et le surdosage pour la gentamicine et l'amikacine, les deux aminosides les plus prescrits en néonatalogie.

Avec ce travail, qui s'appuie sur des cohortes de patients très importantes, nous avons pu réaliser un état des lieux précis entre 2017 et 2020 et avons pu confirmer que les plus petits âges gestationnels restent les plus exposés aux antibiotiques. Nous avons également constaté que l'utilisation d'un CPOE permet d'homogénéiser les pratiques et donc de réduire cette variabilité.

Mots clefs : néonatalogie, antibiotiques, benchmarking

ABSTRACT

Title :

Benchmarking of antibiotics prescription in neonatology

Abstract :

Prescription variability is a major issue in neonatology. Indeed, more than 70% of the drugs administered in level 3 neonatal wards are off-label, i.e. without clear prescribing rules, . This severely contrasts with what we may observe in the adult population. Prescribers then rely on national and international recommendations, but these are variable. They can be different from one reference system to another and also evolve over time.

Since 2014, 42 French neonatal wards, including 29 level 3 units, have joined a prescribing benchmarking program whose aim is to improve prescribing practices. The common use of a CPOE/CDS Logipren[®] allowed the monthly retrieval of all available prescribing datas, then pseudonymized (INN, dosage, administration duration, administration interval, ...). The prescribers are free and autonomous in their prescriptions, even if they have prescription recommendations.

The objective of this thesis was to evaluate the variability of prescriptions on large cohorts of patients. First, we tried to assess the large proportion of off-label prescriptions, and then we focused on antibiotics, the most prescribed drug class in neonatology. We observed: the overall antibiotic exposure rate (and its decrease over the years) as well as the over- and under-dosing for gentamicin and amikacin, the two most prescribed aminoglycosides in neonatology.

With this work, which is based on very large patient cohorts, we have been able to carry out a precise assessment over 3 years period of time and have been able to confirm that the lowest gestational ages remain the most exposed to antibiotics. We have also observed that the use of a CPOE allows homogenization of practices and thus reduces this variability.

Keywords :

neonatology, antibiotics, benchmarking

PUBLICATIONS ET TRAVAUX

1. Publications

Acceptées et publiées dans une revue internationale à comité de relecture

PLOS ONE. 19 Septembre 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0222667

Characteristics of prescription in 29 Level 3 Neonatal Wards over a 2-year period (2017-2018). An inventory for future research

Béatrice Gouyon, Séverine Martin-Mons, Silvia Iacobelli, Hasinirina Razafimahefa, Elsa Kermorvant-Duchemin, Roselyne Brat, Laurence Caeymaex, Yvan Couringa, Ceneric Alexandre, Catherine Lafon, Duksha Ramfu, Francesco Bonsante, Guillaume Binson, Florence Flamein, Amélie Moussy-Durandy, Massimo Di Maio, Gaël Mazeiras, Olivier Girard, Cécile Desbruyeres, Julien Mourdie, Guillaume Escourrou, Olivier Flechelles, Soumeth Abasse, Jean-Marc Rosenthal, Anne-Sophie Pages, Marine Dorsi, Léila Karaoui, Abdellah ElGellab, Florence Le Bail Dantec, Mohamed-Amine Yanguï, Karine Norbert, Yaovi Kugbe, Simon Lorrain, Anaëlle Pignolet, Elodie Marie Garnier, Alexandre Lapillonne, Delphine Mitanchez, Evelyne Jacqz-Aigrain, Jean-Bernard Gouyon.

Frontiers in Pharmacology. 25 Janvier 2021. doi: 10.3389/fphar.2020.585018

Antibiotics Prescription Over Three Years in a French Benchmarking Network of 23 Level 3 Neonatal Wards

Séverine Martin-Mons, Simon Lorrain, Silvia Iacobelli, Béatrice Gouyon, Jean-Bernard Gouyon and On behalf of the BPEN Study Group

Antibiotics. 20 November 2021. doi.org/10.3390/antibiotics10111422

Prescription of aminoglycosides in 23 french level 3 neonatal wards

S. Martin-Mons, B. Gouyon, S. Lorrain, S. Abasse, C. Alexandre, G. Binson, R. Brat, L. Caeymaex, Y. Couringa, C. Desbruyeres, M. Dorsi, G. Escourrou, F. Flamein, O. Flechelles, O. Girard, E. Kermorvant-Duchemin, A. Lapillonne, C. Lafon, M. Di Maio, G. Mazeiras, J. Mourdie, A. Moussy-Durandy, AS. Pages, D. Ramful, H. Razafimahefa, JM. Rosenthal, S. Iacobelli, JB Gouyon.

2. Communications orales et affichées

Etude Descriptive De L'Exposition Aux Antibiotiques Des Nouveau-nés En Unité De Soins Intensifs Néonataux En France

Séverine Martin-Mons, Béatrice Gouyon, Anaëlle Pignolet, Elodie Garnier, Silvia Iacobelli, Simon Lorrain, Jean-Bernard Gouyon

Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie (J.F.R.N.) 2018

Caractéristiques Des Médicaments Prescrits En Néonatalogie

Jean-Bernard Gouyon, Séverine Martin-Mons, Silvia Iacobelli, Elodie Garnier, Anaëlle Pignolet, Simon Lorrain, Béatrice Gouyon

Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie (J.F.R.N.) 2018

Antibiotic exposure in level 3 neonatal wards in france for 2017-2018

Séverine Martin-Mons, Béatrice Gouyon, Elodie Garnier, Silvia Iacobelli, A Pignolet, Simon Lorrain, Jean-Bernard Gouyon

3rd Congress of joint European Neonatal Societies – 17 au 21 Septembre 2019, Maastricht – Netherlands

Characteristics of prescription in 29 level 3 neonatal wards over a 2-year period (2017-2018)

B Gouyon, S Martin-Mons, S Iacobelli, H Razafimahefa, E Kermorvant-Duchemin, R Brat, L Caeymaex, Y Courcinga, C Alexandre, C Lafon, D Ramful, F Bonsante, G Binson, F Flamein, A Moussy-Durandy, M Di Maio, G Mazeiras, O Girard, C Desbruyeres, J Mourdie, G Escourrou, O Flechelles, S Abasse, J-M Rosenthal, A-S Pages, M Dorsi, L Karaoui, A ElGellab, F Le Bail Dantec, M-A Yangui, K Norbert, Y Kugbe, S Lorrain, A Pignolet, E Garnier, A Lapillonne, D Mitanchez, E Jacqz-Aigrain, JB Gouyon

3rd Congress of joint European Neonatal Societies – 17 au 21 Septembre 2019, Maastricht – Netherlands

Table des matières

RESUME.....	4
ABSTRACT	5
PUBLICATIONS ET TRAVAUX.....	6
1. Publications	6
2. Communications orales et affichées.....	6
INTRODUCTION	15
1. Préambule.....	15
2. Contexte	15
a) <i>Prescription en néonatalogie.....</i>	<i>15</i>
b) <i>Enjeu de la prescription antibiotique en néonatalogie</i>	<i>16</i>
c) <i>Prescription en néonatalogie avec Logipren®.....</i>	<i>17</i>
3. Gestion des données	18
OBJECTIFS DE LA THESE	23
PUBLICATION I. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS PRESCRITS EN NEONATOLOGIE SUR 2 ANNEES CONSECUTIVES	24
1. Introduction	24
2. Matériel et méthodes	25
a) <i>Les services néonataux appartenant aux maternités de type III de l'étude</i>	<i>25</i>
b) <i>Caractéristiques du système LAP.....</i>	<i>25</i>
c) <i>Données enregistrées.....</i>	<i>26</i>
d) <i>Critères de non-inclusion</i>	<i>27</i>
e) <i>Données/analyse statistique</i>	<i>27</i>
3. Résultats	28
a) <i>Services néonataux appartenant aux maternités de type III.....</i>	<i>28</i>
b) <i>Caractéristiques de la population</i>	<i>29</i>
c) <i>Caractéristiques de la prescription médicamenteuse.....</i>	<i>30</i>
d) <i>Exposition aux DCI de médicaments.....</i>	<i>31</i>
4. Discussion	34
5. Conclusion.....	39
6. Valorisation de l'étude	39
PUBLICATION II. OBSERVATION DU TAUX D'EXPOSITION AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ LES NOUVEAU-NES ET DE SON EVOLUTION SUR 3 ANNEES CONSECUTIVES	40
1. Introduction	40
2. Matériel et méthodes	41
a) <i>Objectifs de l'étude.....</i>	<i>41</i>
b) <i>Services néonataux</i>	<i>42</i>

c) <i>Caractéristiques du système CPOE/CDS et des données enregistrées de manière prospective.</i>	42
d) <i>L'intervention clé</i>	42
e) <i>Résultats et analyse statistique</i>	43
3. Résultats	44
a) <i>Caractéristiques de la population</i>	44
b) <i>Exposition aux antibiotiques</i>	45
c) <i>L'exposition aux antibiotiques a diminué au fil des années</i>	48
d) <i>Prescriptions de probiotiques</i>	49
e) <i>Paramètres de quantification de l'utilisation des antibiotiques</i>	49
4. Discussion	49
a) <i>Forces et faiblesses de l'étude</i>	53
b) <i>Futur</i>	53
5. Conclusion.....	53
6. Valorisation de l'étude	53
PUBLICATION III. ANALYSE DE LA DIVERSITE INTER-CENTRES DES PRESCRIPTIONS DES AMINOSIDES (DE LA GENTAMICINE) SUR 4 ANNEES CONSECUTIVES	54
1. Introduction	54
2. Matériel et méthodes	55
a) <i>Conception de l'étude</i>	55
b) <i>Caractéristiques du système CPOE/CDS et des données enregistrées prospectivement</i>	56
c) <i>L'intervention clé</i>	56
d) <i>Critères d'inclusion</i>	56
e) <i>Définitions</i>	57
f) <i>Analyse statistique</i>	57
3. Résultats	58
a) <i>Caractéristiques de l'USIN</i>	58
b) <i>Caractéristiques des patients</i>	58
c) <i>Caractéristiques de la prescription d'aminoglycosides</i>	59
4. Discussion	63
5. Conclusion.....	67
6. Valorisation de l'étude	68
CONCLUSION DE LA THESE ET PERSPECTIVES	69
BIBLIOGRAPHIE	72
ANNEXES	79

Liste des figures

Figure 1. Synthèse du processus de gestion des données.....	19
Figure 2. Illustration de la prescription dans le LAP Logipren®	20
Figure 3. Circuit général des données des études BPEN	22
Figure 4. Sélection de la population d'analyse de la 1 ^{ère} étude	27
Figure 5. Proportion des grands prématurés pris en charge dans les SNMT3 du réseau BPEN en France (2017-2018)	29
Figure 6. Sélection de la population d'analyse de la 2 ^{ème} étude.....	44
Figure 7. Exposition des nouveau-nés par âge postnatal pour les cinq DCI antibiotiques les plus prescrites.....	48
Figure 8. Sélection de la population traitée aux aminoglycosides	58
Figure 9. Proportions de nouveau-nés ayant reçu au moins une prescription de gentamicine surdosée ou sous-dosée dans les 23 services néonataux de maternités de type III.....	62
Figure 10. Proportions de nouveau-nés ayant reçu au moins une prescription d'amikacine surdosée ou sous-dosée dans les 23 services néonataux de maternités de type III.....	62

Liste des tableaux

Tableau 1. Admissions et prescriptions médicamenteuses dans les 29 SNMT3 du réseau BPEN (2017-2018).....	28
Tableau 2. Caractéristiques socio-démographiques des nouveau-nés	29
Tableau 3. Caractéristiques cliniques des nouveau-nés par AG	30
Tableau 4. Nouveau-nés exposés aux 20 DCI de médicaments les plus prescrites par AG	31
Tableau 5. Exposition des nouveau-nés aux 20 DCI de médicaments les plus prescrites par voie d'administration	33
Tableau 6. Exposition des nouveau-nés aux 20 DCI de médicaments sans aucune citation dans le RCP les plus prescrites par AG	34
Tableau 7. Caractéristiques de la population d'analyse et exposition aux antibiotiques	45
Tableau 8. Age postnatal à la première prescription et les 10 premières DCI antibiotiques les plus prescrites	46
Tableau 9. Exposition aux antibiotiques, associations thérapeutiques et durée du traitement par année d'admission.....	47
Tableau 10. Indicateurs de consommation des antibiotiques par année d'admission des nouveau-nés.....	49
Tableau 11. Intervalle de temps (IT) entre les doses unitaires lors de la première administration de gentamicine par âge gestationnel au cours de la première semaine de vie .	60
Tableau 12. Intervalle de temps (IT) entre les doses unitaires lors de la première prescription d'amikacine en fonction de l'âge gestationnel pendant la première semaine de vie.....	60
Tableau 13. Répartition des intervalles de temps entre les doses de gentamicine chez 1 511 extrêmes prématurés (22-26 semaines) en fonction de l'âge postnatal	61
Tableau 14. Répartition des intervalles de temps entre les doses de gentamicine chez 3 641 grands prématurés (27-31 semaines) en fonction de l'âge postnatal	61
Tableau 15. Analyse bivariée des caractéristiques des patients en fonction du surdosage de gentamicine	63

Liste des annexes

Annexe 1. Classification ATC des médicaments prescrits.....	79
Annexe 2. Exposition aux DCI de médicaments les moins prescrites par AG	80
Annexe 3. Exposition aux DCI de médicaments les moins prescrites par voie d'administration	85
Annexe 4. Exposition aux DCI de médicaments sans aucune citation dans le RCP les moins prescrites par AG.....	90
Annexe 5. Liste des DCI antibiotiques.....	94
Annexe 6. Les 5 DCI antibiotiques les plus prescrites par année d'admission.....	95
Annexe 7. Exposition aux probiotiques dans la première semaine de vie	96
Annexe 8. Références de la Gentamicine.....	97
Annexe 9. Références de l'Amikacine	98
Annexe 10. Distribution des intervalles de temps entre les doses d'amikacine chez 1 366 grands prématurés (27-31 semaines) en fonction de l'âge postnatal lors de la première prescription.....	99
Annexe 11. Analyse multivariée. Facteurs associés aux nouveau-nés ayant reçu au moins un surdosage de gentamicine.....	100
Annexe 12. Article 1 publié dans la revue PLOS ONE	101
Annexe 13. Article 2 publié dans la revue Frontiers in Pharmacology.....	118
Annexe 14. Article 3 publié dans la revue Antibiotics	127
Annexe 15. Cinq illustrations de la prescription dans le LAP Logipren®.....	139

Liste des abréviations

AG	Age Gestationnel
AMK	Amikacine
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANRT	Association Nationale de la Recherche et de la Technologie
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (anciennement AFSSAPS)
APhA	<i>American Pharmacists Association</i> , Association des pharmaciens américains
ASP	<i>Antimicrobial Stewardship Program</i> , Antibiogouvernance
ATC	Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ASI	<i>Antibiotic Spectrum Index</i> , Indice du spectre d'action antibiotique
BDD	Base De Données
BNFc	<i>British National Formulary for Children</i> , Livre de référence pédiatrique du Royaume-Uni
BPEN	Benchmarking de la Prescription en Néonatalogie
C3G	Céphalosporine de 3ème Génération
CIM	Classification Internationale des Maladies
CPOE/CDS	<i>Computerized Provider Order Entry with Clinical Decision support</i> , Prescription électronique avec aide à la décision clinique
CSL	Comité Scientifique Logipren®
DJ	Dose Journalière
DM	<i>Data Manager</i> , Gestionnaire de base de données
DU	Dose Unitaire
DWH	<i>Data WareHouse</i> , Entrepôt de données
DCI	Dénomination Commune Internationale (médicamenteuse)
EA	Exposition aux Antibiotiques
ELBW	<i>Extremely Low Birth Weight</i> , Poids extrêmement faible à la naissance (< 1000 g)
ELGA	<i>Extremely Low Gestational Age</i> , Age gestationnel extrêmement faible (< 27 SA)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Agence européenne des médicaments
EOS	<i>Early Onset Sepsis</i> , Sepsis néonatal précoce
EI	Ecart Interquartile
ET	Ecart Type
ETL	<i>Extract Transform Load</i> , Extraction Transformation Chargement

FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
GENT	Gentamicine
HAS	Haute Autorité de Santé
HDS	Hébergeur de Données de Santé
IC 95%	Intervalle de Confiance à 95%
IT	Intervalle de Temps (entre 2 administrations)
J1	Par convention : premier jour de vie, soit le jour de la naissance
LAP	Logiciel d'Aide à la Prescription
LOS	<i>Late Onset Sepsis</i> , Sepsis néonatal tardif
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SA	Semaine d'Aménorrhée
SIH	Système Informatique Hospitalier
SFN	Société Française de Néonatalogie
SNMT3	Services Néonataux appartenant à des maternités de type III
USIN	Unité de Soins Intensifs Néonataux
VLBW	<i>Very Low Birth Weight</i> , Très petit poids à la naissance (< 1500 g)
VLGA	<i>Very Low Gestational Age</i> , Très petit âge gestationnel (< 32 SA)

INTRODUCTION

1. Préambule

Cette thèse de science a été possible grâce à un engagement tripartite fort : le Centre d'études périnatales de l'Océan Indien (CEPOI) en tant que laboratoire de recherche, l'entreprise Logipren[®] et l'Association nationale de la recherche et de la technologie (ANRT). En effet, une convention industrielle des formations par la recherche (CIFRE) a été signée entre l'ANRT et la société. Elle a notamment servi de support au financement de ma formation doctorale.

Ce format spécifique d'accompagnement a permis la mise en place d'une recherche partenariale entre Logipren[®], entreprise française, et le CEPOI, équipe d'accueil labellisée (EA 7388). Cette collaboration me permet aujourd'hui d'avoir acquis une bi-culturalité grâce à un double encadrement : mon responsable hiérarchique dans l'entreprise et mon directeur de thèse.

La répartition de mon temps passé en entreprise et au laboratoire a été de 20% laboratoire / 80% entreprise. Il s'agit d'une répartition globale lissée sur l'ensemble de la durée de la thèse de science, au regard des nécessités de formation pour la thèse de science, des besoins de la société, et qui a donc nécessité une grande souplesse de modification de planning validée par le double encadrement. La coordination laboratoire / entreprise a été simple en raison de la proximité géographique de ces 2 acteurs. Des réunions hebdomadaires ou mensuelles, selon les besoins, étaient réalisées conjointement. Le comité de suivi de thèse annuel permettait également d'avoir de nouveaux angles de vue sur le travail en cours de réalisation afin de l'améliorer.

2. Contexte

a) Prescription en néonatalogie

La néonatalogie, par sa complexité de prescription, de préparation et d'administration, constitue une des spécialités médicales les plus impactées par les erreurs médicamenteuses (EM). L'absence d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), la prescription hors AMM pour plus de la moitié des prescriptions en néonatalogie et l'absence de conditionnements médicamenteux spécifiques renforcent la difficulté de prescrire pour cette population.

Cette situation accroît le risque d'EM car les conditionnements des médicaments sont inadaptés au nouveau-né, imposant des manipulations complexes. Ces erreurs de doses (ED) ont conduit

à proposer de prescrire à l'aide de logiciels de prescription qui se sont révélés efficaces chez l'adulte (Nuckols et al., 2015).

Par ailleurs l'hétérogénéité des protocoles de prescription entre services de réanimation néonatale est majeure notamment pour les antibiotiques (Leroux et al., 2015). Cette hétérogénéité peut s'expliquer par la diversité des recommandations pour la néonatalogie (recommandations professionnelles (ANSM, SFN,...), ouvrages de référence, littérature médicale française et internationale). De plus, un protocole ne préjuge pas de ce qui va être prescrit et administré in fine.

Les solutions proposées dans la littérature pour rendre plus sûre la prescription en néonatalogie font consensus mais sont difficiles de mise en œuvre :

- L'utilisation de référentiels communs à tous les prescripteurs dans un pays ou une région ;
- L'utilisation de logiciels de prescription adaptés à la néonatalogie. Sur 4 études actuellement publiées et centrées sur un nombre limité de médicaments, 3 rapportent une réduction des erreurs de dose et une autre observe une augmentation. Une cinquième étude monocentrique récente (B. Gouyon et al., 2017) rapporte une diminution drastique du taux d'erreur de dose (ED) lorsqu'un logiciel d'aide à la prescription (comme Logipren®) prescrit par défaut des doses présélectionnées à partir d'un référentiel spécifiquement développé pour la néonatalogie.
- La présence d'un pharmacien d'appui au sein du service
- L'évaluation des prescriptions à grande échelle (nationale ou internationale), sur une durée brève (1 jour habituellement), dans un objectif d'identification des différences de pratique notamment dans le cas des antibiotiques générateurs de résistances bactériennes (Lestner et al., 2015 ; Versporten et al., 2013 ; Kopsidas et al., 2021).

Il existe en effet à l'international la mise en place de programme ASP (Antimicrobial Stewardship Program) qui réside en des enquêtes avec recueil de données cliniques pour analyser et améliorer les pratiques de prescriptions.

b) Enjeu de la prescription antibiotique en néonatalogie

Parmi tous les médicaments prescrits, les antibiotiques sont un défi majeur en raison de nombreuses problématiques évidentes ou cachées :

- Il s'agit de la classe médicamenteuse la plus prescrite aux nouveau-nés malgré le faible taux d'infections avérées.
- Il est reconnu que les populations de nouveau-nés les plus exposées sont les classes d'âge gestationnel ou de poids de naissance les plus faibles. Cela s'explique par la peur de voir apparaître une septicémie chez un bébé infecté non traité mais aussi par l'absence de signes cliniques et biologiques spécifiques de l'infection néonatale, et enfin par la difficulté de réalisation des examens bactériologiques de routine (difficulté technique, caractère invasif, spoliation sanguine, ...).
- L'excès d'antibiotiques est un facteur de risque de morbidité et de mortalité accrues (septicémie néonatale tardive, anomalie du microbiote digestif jusqu'à 2 ans, entérocolite nécrosante, candidémie, rétinopathie du prématuré, dysplasie broncho-pulmonaire et décès néonatal).
- L'impact environnemental est conséquent (augmentation des résistances aux traitements antibiotiques). Il implique la nécessité de réduire leur utilisation
- Les toxicités accrues de certains antibiotiques (cefotaxime, vancomycine) sont prouvées.

c) Prescription en néonatalogie avec Logipren®

S'il existe des ASP internationaux, en France, un premier programme de Benchmarking de la prescription (BPEN) a été lancé en 2014. Il s'appuie sur l'idée qu'une évaluation des prescriptions permettrait une amélioration des pratiques.

Le LAP Logipren®, commercialisé depuis 2016, a permis l'intégration de 29 Services Néonatales appartenant à des maternités de type III (SNMT3) à fin 2020, dans ce programme. Chaque établissement inclus s'engage à transmettre mensuellement ses données de prescriptions pseudonymisées (désidentification). Ces données récupérées sont ensuite exploitées selon deux modalités distinctes.

La première : sur demande, chaque établissement du programme peut récupérer ses données pseudonymisées pour faire ses propres analyses. Il peut également travailler sur l'ensemble des données de prescriptions de l'ensemble des centres SNMT3 du programme sur un sujet spécifique.

La seconde lors d'un Comité Scientifique Logipren® (CSL) qui se réunit annuellement, un benchmarking de la prescription des antibiotiques et des antifongiques est présenté. Ce comité

regroupe un binôme médecin + pharmacien (les « référents » Logipren®) de chaque SNMT3 utilisateurs du LAP. Il s'agit de membres responsables du paramétrage du Logiciel d'Aide à la Prescription qu'ils utilisent.

Les prescriptions issues de Logipren® peuvent donc être analysées globalement ou individuellement (service par service). Une des règles de prescription du LAP Logipren® est de guider le prescripteur dans sa prescription tout en le laissant libre-décideur. L'accompagnement du prescripteur est ainsi possible grâce à une élaboration très structurée des recommandations :

- 1) Tout d'abord le LAP Logipren®, mis à disposition dans un établissement, comprend un « thésaurus de référence » embarqué. Ce thésaurus, est élaboré puis mis à jour (veille médicamenteuse) par les médecins et pharmaciens de Logipren® à partir des références nationales (AMM premièrement, ANSM, SFN) et internationales (Handbook, BNFc). Il tient également compte de nombreuses informations telles que la concentration maximale autorisée, les solutés obligatoires de dilution, les durées minimales et maximales d'administration. Des alertes sont ainsi proposées par défaut pour permettre une prescription, une préparation et une administration sans erreur médicamenteuse évitable.
- 2) Deux binômes « médecins + pharmaciens » sont ensuite constitués dans chaque établissement. Ce sont les « référents » en charge du paramétrage. Leur rôle est de créer, à partir du thésaurus de référence, le thésaurus « local », spécifique du service, dans l'application informatique. Médecins et pharmaciens composent ainsi entre les recommandations du thésaurus de référence et les habitudes locales de prescriptions, préparation et administration (médicaments et matériel à leur disposition, ...).
- 3) Enfin, au quotidien, le médecin prescripteur garde la main sur la prescription finale. En effet, il peut encore choisir entre le thésaurus local proposé par défaut ou une adaptation spécifique pour son patient (en fonction de l'état de santé de ce dernier ou de ses préférences de prescription). Il a alors toute latitude pour modifier une dose, un débit, une durée d'administration, un intervalle, ... Il reste maître de sa prescription même s'il est accompagné de recommandations et d'alertes éventuelles.

3. Gestion des données

Dans le cadre du projet de recherche de Benchmarking de la prescription en néonatalogie (BPEN), les données issues de l'utilisation du logiciel d'aide à la prescription (LAP) Logipren®

sont recueillies pour des études descriptives et/ou analytiques dont le principal objectif est l'amélioration de la qualité de la prescription néonatale. Deux versions du LAP sont en cours d'utilisation (ce qui entraîne une structuration différente des données extraites). La première version Logipren[®] V1 déployée depuis 2014 permet une sécurisation de la prescription et la traçabilité des administrations de médicaments et des soins sous format papier. Logipren[®] V2 commercialisé depuis 2016 comporte de nombreuses évolutions issues notamment des remontées faites par les utilisateurs de Logipren[®] V1. La version V2 est ainsi dotée d'un plan de soins infirmier informatisé ainsi que d'un accès permanent au thésaurus de référence (avec l'ensemble des recommandations de prescription). Pour ce travail de thèse de science, les données issues des établissements utilisant l'une ou l'autre de ces versions ont été exploitées.

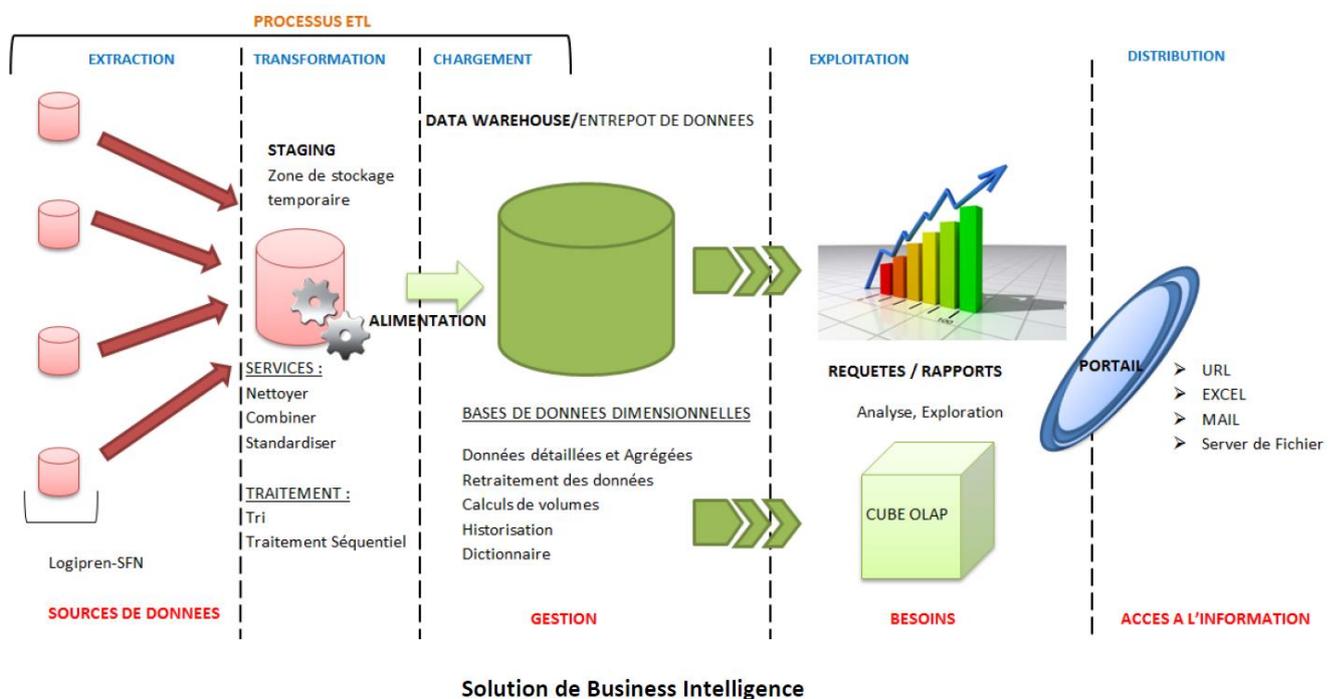


Figure 1. Synthèse du processus de gestion des données

La première étape du processus ETL (Extract, Transform, Load) est l'extraction des données de prescription saisies par le prescripteur dans l'interface du LAP Logipren[®] installé dans le Système Informatique Hospitalier (SIH) de son établissement (figure 2). Cette collecte des données se fait par l'intermédiaire d'un programme informatique nommé « Module d'Extraction ». L'exécution de ces modules est réalisée mensuellement et de façon automatique (via le « planificateur de tâches » Windows) dans chacun des services de néonatalogie équipé du LAP. Ils ont été programmés pour extraire les données, les pseudonymiser et les transférer vers les bases de données BPEN. Ce module est développé en Java à l'aide de Talend[®].

Les données brutes collectées grâce au « Module d'Extraction » sont ensuite stockées sur un serveur installé chez un Hébergeur de Données de Santé (HDS) agréé. On appelle ces données brutes la « staging ». C'est la seconde étape du processus ETL : la Transformation. Il existe 2 versions de « staging » qui correspondent aux deux versions de Logipren[®] existantes puisque l'architecture des données est également différente. Certains établissements sont passés de la version 1 à la version 2 de Logipren[®] pendant la durée de la thèse de science et donc dans les différentes études aussi. Une correspondance des patients de la version 1 à la version 2 du LAP a donc dû être réalisée. Il a ainsi fallu identifier les patients hospitalisés pendant cette transition et se trouvant dans les 2 bases de données. Il s'agissait alors de conserver les informations de la version 2 et de les associer aux patients de la version 1, puis de supprimer ensuite le patient de la version 2 du LAP.

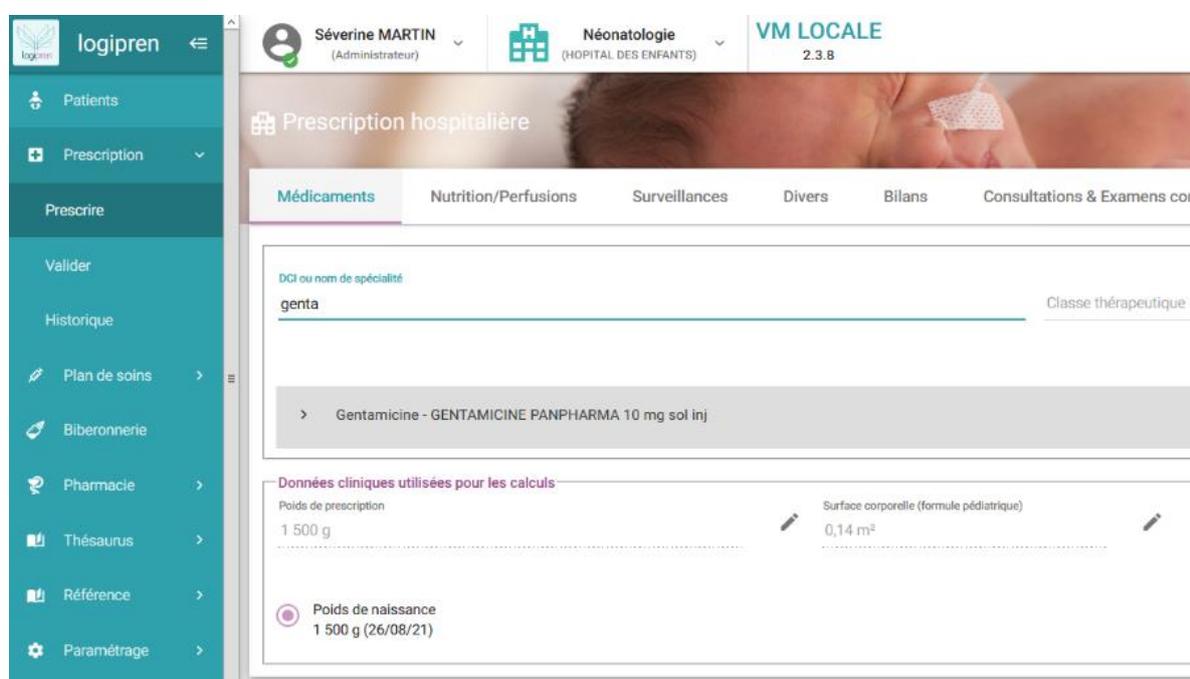


Figure 2. Illustration de la prescription dans le LAP Logipren[®]

Le Data Manager (DM) construit à l'aide du logiciel Talend[®] le Data Warehouse (DWH). Il s'agit ici de la dernière étape du processus ETL : le chargement. Le DWH est un ensemble de tables résumant l'ensemble des informations utiles pour une étude ou le suivi des patients (tables « patients », « ordonnances », « lignes de prescription médicamenteuse »). Cette construction étant relativement complexe et afin de valider la construction de ces tables sur lesquelles les analyses statistiques s'appuieront, le statisticien importe de son côté à l'aide du logiciel SAS[®] (Editeur SAS Institute) les données brutes des patients et construit aussi de son côté le DWH. Après avoir lancé en parallèle les mécanismes de création des tables, le DM et le statisticien comparent chaque table créée. Si une discordance est remarquée, une recherche

d'incohérence et d'erreurs d'écriture est réalisée de part et d'autre. Ce processus est répété jusqu'à ce qu'aucune erreur ne soit détectée.

Suite à la validation du DWH, le DM et le statisticien définissent en accord avec le(s) responsable(s) scientifique(s) de BPEN les critères des patients à exclure de la base de données (patients tests issus des formations au LAP). Ces critères seront appliqués quels que soient l'étude ou le benchmarking. Dans le cas du traitement de données du programme BPEN sont exclus les patients suivants (considérés comme patients tests) :

- Patient sans ordonnance,
- Patient avec un rang de naissance > 5 ,
- Patient avec la première ordonnance antérieure de 2 jours ou plus à la mise en production du LAP dans le service de néonatalogie,
- Patient avec la première ordonnance antérieure de 2 jours ou plus à la naissance,
- Patient avec une date de dernière ordonnance antérieure à la mise en production,
- Patient avec une date de dernière ordonnance antérieure à la naissance,
- Patient avec un âge gestationnel (AG) aberrant (c'est-à-dire < 22 SA et > 42 SA),
- Patients sélectionnés par le(s) responsable(s) scientifique(s) à la vue du profil patient.

Le DM et le statisticien exécutent ensuite sur ces données les contrôles de cohérence définis avec le(s) responsable(s) scientifique(s). Ces derniers se chargent de la résolution des demandes de correction.

En accord avec le(s) responsable(s) scientifique(s), le DM/statisticien effectue le gel de base, c'est-à-dire qu'il fige les données utilisées pour l'étude, et transmet au statisticien les données pour la réalisation des analyses statistiques. Les modalités du gel de base sont à répertorier dans un certificat rédigé par le DM. Il s'agit ainsi des « données finales » pour l'étude.

Des réunions de revue des données sont ensuite organisées pour réviser, au cas par cas, les incohérences identifiées dans les listings fournis (profils patients, listing des patients inclus à tort, listing de données incohérentes, ...). Les incohérences abordées sont alors corrigées/modifiées et/ou donnent lieu à des règles de décision. Une ou plusieurs réunions de revue des données ont lieu avant chaque analyse des données. Une fois les analyses effectuées et validées, un rapport d'étude est rédigé sous la supervision du Responsable Scientifique et du Comité Scientifique.

Le circuit général des données des études BPEN expliqué précédemment est résumé dans la figure 3.

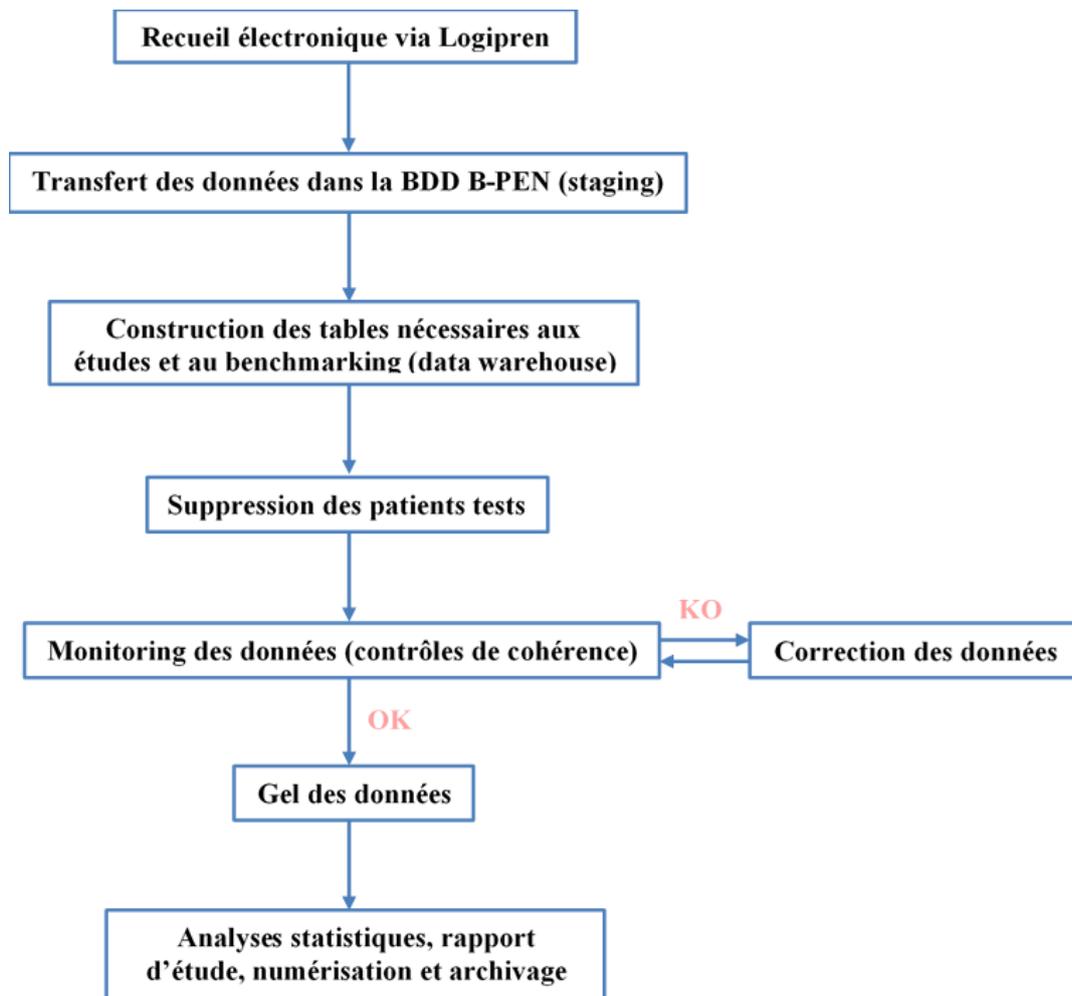


Figure 3. Circuit général des données des études BPEN

Pour la thèse de science, les données analysées ont été récupérées uniquement auprès des établissements hospitaliers publics avec une maternité de type III c'est-à-dire avec un Service Néonatal appartenant à une maternité de type III (SNMT3). En revanche, toutes les informations de prescription collectées et analysées concernaient l'ensemble des nouveau-nés de l'établissement, quel que soit le niveau de soins : réanimation néonatale, soins intensifs, néonatalogie et unité kangourou (selon le périmètre d'utilisation de Logipren® dans les hôpitaux).

L'ensemble des données analysées ont été collectées entre 2017 et 2020.

OBJECTIFS DE LA THESE

L'objectif général de cette thèse a été d'extraire et d'analyser l'ensemble des données disponibles grâce au LAP Logipren[®] pour réaliser un état des lieux de la prescription antibiotique en néonatalogie et observer son évolution sur plusieurs années. Nous avons, pour cela, utilisé les informations issues du programme de benchmarking de la prescription BPEN. Les 29 SNMT3 inclus dans ce programme ont tous utilisé le même système informatisé de prescription avec aide à la décision clinique : le LAP Logipren[®].

Dans un premier article, nous nous sommes questionnés sur l'actuel niveau d'exposition des nouveau-nés aux différents médicaments. Nous avons cherché à faire le point sur les DCI médicamenteuses les plus prescrites sur 2 ans (2017-2018) ainsi que sur le taux de prescriptions médicamenteuses hors AMM inhérent à la néonatalogie.

Dans un second article, nous avons souhaité analyser la classe des antibiotiques, médicaments les plus prescrits en néonatalogie. Nous avons fait le point sur l'évolution de cette exposition sur 3 ans (2017, 2018 et 2019) dans chaque centre. Sachant qu'il était informé, chaque année, de ses propres résultats, des résultats des autres centres, et disposait d'une autonomie totale pour améliorer ses performances. Nous nous sommes également penchés sur les actuels indicateurs d'exposition (DOT, ASI) et avons observé leurs évolutions.

Enfin dans un troisième article, nous avons choisi d'évaluer l'éventuelle présence d'un surdosage (ou sous-dosage) pour la gentamicine et l'amikacine, les 2 aminosides les plus prescrits en néonatalogie. L'intensité ainsi que les facteurs de sur- et de sous-dosage ont également été analysés.

PUBLICATION I. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS PRESCRITS EN NEONATOLOGIE SUR 2 ANNEES CONSECUTIVES

1. Introduction

Les nouveau-nés dans les unités de soins intensifs néonataux (USIN) sont exposés aux taux les plus élevés de prescription de médicaments non autorisés et non conformes aux indications (hors AMM), par rapport aux autres enfants hospitalisés (Laughon et al., 2014; Krzyzaniak et al., 2016; Rosli et al., 2017; Allegaert et al., 2019). Ces bébés présentent également le plus grand risque d'erreurs médicamenteuses et d'événements iatrogéniques (Krzyzaniak et al., 2016). La rareté des essais contrôlés randomisés de haute qualité est considérée comme la principale cause de cette situation. La surveillance des médicaments après leur mise sur le marché devrait être particulièrement utile dans les services de néonatalogie où les informations sur l'efficacité et la sécurité des médicaments sont si limitées et insuffisantes (Rosli et al., 2017; Allegaert et al., 2019; Fabiano et al., 2012).

Un examen systématique complet et approfondi des études observationnelles jusqu'à l'année 2016 (Rosli et al., 2017) a identifié des études néonatales englobant toutes les classes de médicaments. Les études sur les médicaments les plus fréquemment rapportées concernaient les anti-infectieux à usage systémique, suivis des médicaments pour le système cardiovasculaire, le système nerveux et le système respiratoire. Une analyse systématique plus récente fait état de 30 nouvelles publications (Allegaert et al., 2019) mettant en évidence la diversité des pays à l'origine de ces publications.

Les études retenues étaient soit générales, soit plus spécifiques de certaines catégories de médicaments, comme les anti-infectieux, ou de certaines dénominations communes internationales (DCI) dont les inotropes, les surfactants, le monoxyde d'Azote, les narcotiques-sédatifs, la caféine, les antagonistes des récepteurs de l'histamine 2 et inhibiteurs de la pompe à protons. Cette liste peut être complétée par des articles récents portant sur les corticostéroïdes (Nuytten et al., 2017), les antihypertenseurs (Ku et al., 2017) et les paralysants (Zimmerman et al., 2017).

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le niveau actuel d'exposition des patients aux médicaments dans les SNMT3, de l'admission à la sortie.

L'objectif secondaire est d'évaluer le taux d'exposition aux médicaments qui ne sont pas cités dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'hôpital, pour une administration au cours du premier mois de vie.

2. Matériel et méthodes

a) Les services néonataux appartenant aux maternités de type III de l'étude

Du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2018, 29 SNMT3 ont été intégrés dans un programme de benchmarking des pratiques de prescription de médicaments en néonatalogie (programme BPEN). Dix-sept de ces services ont été impliqués depuis le début, tandis que douze autres ont progressivement rejoint le programme.

Les données relatives aux prescriptions ont été recueillies dans les SNMT3 par le biais d'un LAP : Logipren®.

L'étude est limitée à deux années de collecte de données (2017-2018) afin de limiter l'hétérogénéité due au recrutement progressif des services de néonatalogie et aux changements de pratiques de prescription sur une plus longue période, comme l'ont déjà rapporté d'autres (Hsieh et al., 2014).

b) Caractéristiques du système LAP

Les caractéristiques du LAP ont été décrites précédemment (Gouyon B et al., 2017). Pour rappel, ce système permet la prescription de médicaments en fonction de l'indication, de l'AG, de l'âge postnatal, de l'âge corrigé, du poids corporel le jour de la prescription. Le LAP permet d'obtenir une prescription complète réalisée à partir d'un formulaire de référence de 450 DCI de médicaments. Le formulaire de référence est basé sur le RCP pour les médicaments autorisés (<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex>). Pour les médicaments hors AMM, les spécifications du Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (Taketomo et al., 2016) et les données médicales sont utilisées comme référence. Toutes les prescriptions électroniques sont automatiquement et totalement stockées dans des serveurs informatiques locaux. Mensuellement, elles sont pseudonymisées (désidentification) dans chaque hôpital participant avant d'être envoyées au même hébergeur de données de santé pour une analyse ultérieure.

L'autorisation a été donnée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL : DE-2015-099, DE-2017-410) et est conforme à la dernière réglementation française

MR-003 qui régit la recherche dans le domaine de la santé sans obtention de consentement (Legifrance. JORF N°0160).

c) Données enregistrées

Les données enregistrées systématiquement pour chaque prescription ont été publiées précédemment (Gouyon B et al., 2017), et sont les suivantes :

- DCI du médicament,
- Date de la prescription,
- Indications de la prescription du médicament,
- Dose (unités internationales) : dose unitaire/kg et intervalles si administration discontinue ; dose/kg/h ou /min en cas d'administration continue ; dose journalière/kg, doses de charge et d'entretien lorsqu'elles sont appliquées (par exemple, caféine, analgésiques, antimicrobiens),
- Voie d'administration,
- Modalités de préparation avec le soluté de reconstitution, détail du processus de dilution lorsque des dilutions multiples sont nécessaires, le volume de rinçage et le volume de la tubulure de perfusion à ajouter au volume total du médicament,
- Signalement des effets secondaires indésirables par les prescripteurs, neuf alertes qui préviennent les prescripteurs lorsqu'une valeur est hors des recommandations ou lorsque le poids corporel a changé de +/- 10%.

Certaines informations cliniques sont stockées :

- Date de naissance,
- Date d'admission,
- Sexe,
- AG (semaines d'aménorrhée (SA) complètes + jours),
- Statut de l'enfant né ou non,
- Poids de naissance et mesures quotidiennes du poids corporel (g),
- Statut vital à la sortie.

d) Critères de non-inclusion

Le diagramme (Figure 4) montre comment la population de l'étude a été sélectionnée. Tous les patients des 29 services ayant eu une première prescription avant le 28^{ème} jour de vie et au moins une prescription électronique de médicaments étaient éligibles pour l'étude.

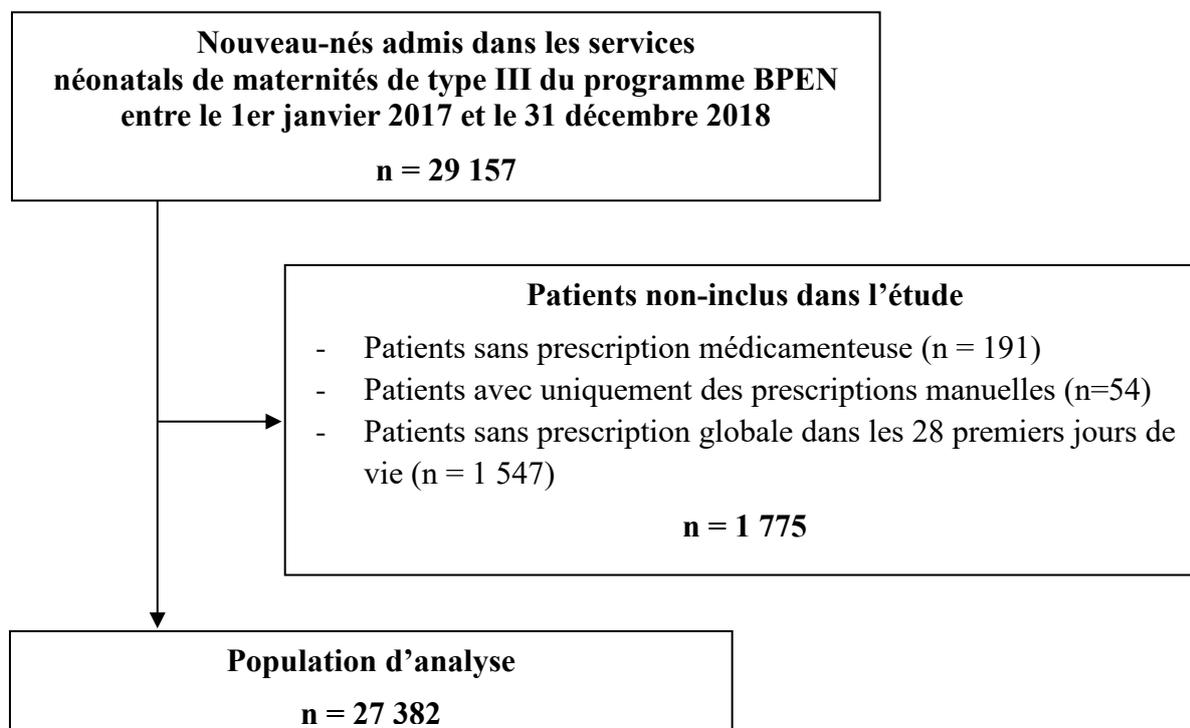


Figure 4. Sélection de la population d'analyse de la 1^{ère} étude

e) Données/analyse statistique

Les substances pharmaceutiques ont été identifiées par leur DCI conformément aux directives générales de l'OMS (Guidance on INN. 2017) et ont été classées selon la classification anatomique thérapeutique chimique (ATC). Plusieurs personnes ont comparé, de manière indépendante, chaque DCI avec son RCP en fonction de la voie d'administration. La recherche visait à identifier les expositions (DCI) et les combinaisons (DCI + voie d'administration) non citées dans le RCP au cours du premier mois de vie, quelle que soit l'indication, la dose et la fréquence d'administration.

La représentativité nationale de la population étudiée a été ciblée en passant au crible les prématurés extrêmes (AG < 28 SA) et les grands prématurés (28-31 SA) car ces deux catégories sont constamment prises en charge dans les SNMT3 inclus dans cette étude, alors que cette

règle ne s'applique pas systématiquement aux AG plus élevés. Les données nationales concernant les nouveau-nés < 32 SA admis dans les SNMT3 ont été obtenues à partir de la base de données médico-administrative française PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) qui fournit des informations sur les soins néonataux des patients admis dans tous les hôpitaux français publics et privés. La représentativité (% du nombre total d'admissions nationales en SNMT3) a été calculée à chaque trimestre annuel de l'étude puisque le nombre de centre de type III inclus a augmenté progressivement de 17 à 29 au cours des deux années de l'étude.

Les résultats sont présentés à l'aide d'effectifs et de proportions pour les variables discontinues, et en utilisant la moyenne, l'écart-type et les valeurs extrêmes pour les variables continues. Les tests de Khi-carré et le coefficient de corrélation de Spearman sont utilisés. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS® (version 9.4, SAS Institut, Caroline du Nord, États-Unis).

3. Résultats

a) Services néonataux appartenant aux maternités de type III

Les nouveau-nés ont été inclus dans cette recherche rétrospective dès que leur service respectif a commencé à utiliser le LAP Logipren® du réseau BPEN (tableau 1).

Tableau 1. Admissions et prescriptions médicamenteuses dans les 29 SNMT3 du réseau BPEN (2017-2018)

	Services néonataux appartenant aux maternités de type III		Ensemble des services néonataux des maternités de type III n = 29
	Période d'étude complète n = 17	Période d'étude partielle n = 12	
Nombre d'années dans l'étude , moyenne (ET)	2.0 (0.0)	1.0 (0.5)	1.6 (0.6)
Nombre d'admissions , moyenne (ET)	1220.1 (532.4)	553.3 (434.5)	944.2 (589.7)
[Min - Max]	[618.0 - 2391.0]	[121.0;1614.0]	[121.0 - 2391.0]
Nombre d'admissions mensuelles , moyenne (ET)	50.8 (22.2)	42.1 (16.9)	47.2 (20.3)
[Min - Max]	[25.8 - 99.6]	[23.2;86.0]	[23.2 - 99.6]
Nombre de DCI de médicaments différentes prescrites , moyenne (ET)	113.6 (22.8)	84.5 (21.0)	101.6 (26.1)
[Min - Max]	[76.0 - 176.0]	[41.0;118.0]	[41.0 - 176.0]

DCI, Dénomination commune internationale

La contribution moyenne de chaque service à la population d'analyse était de 3.4% (min = 0.4 ; max = 8.7). En raison de l'augmentation progressive du nombre de services tout au long de la

période d'étude, la représentativité nationale de la population étudiée a progressivement augmenté pour les prématurés de moins de 32 semaines (Figure 5). Au dernier trimestre 2018, près de 40% des extrêmes et grands prématurés hospitalisés en France l'étaient dans un des SNMT3 du réseau BPEN.

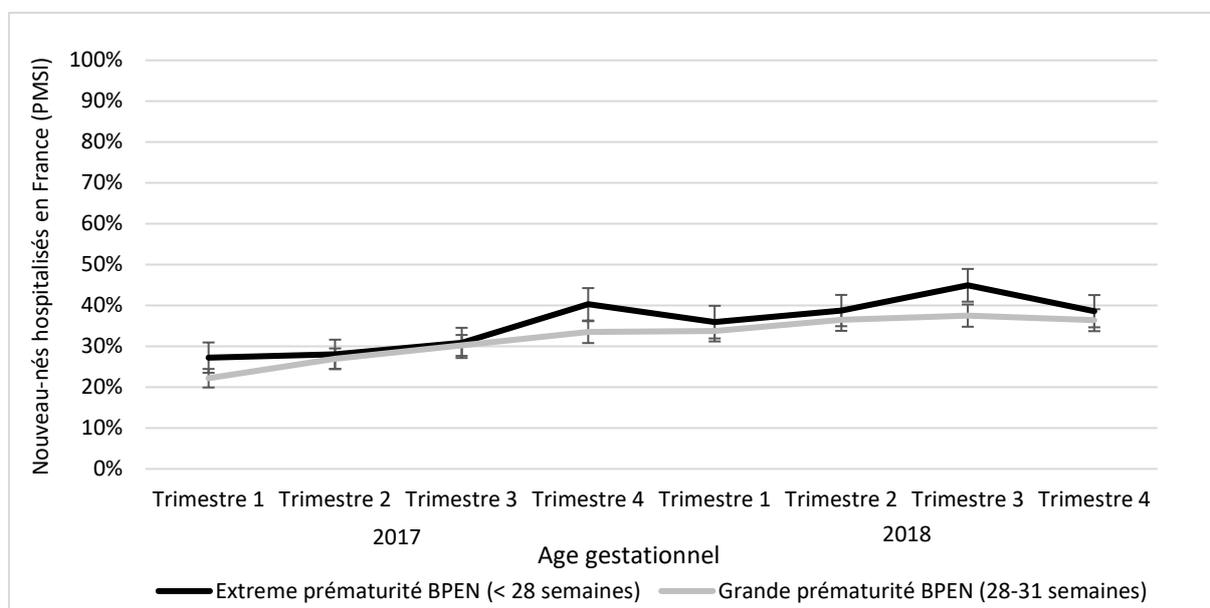


Figure 5. Proportion des grands prématurés pris en charge dans les SNMT3 du réseau BPEN en France (2017-2018)

b) Caractéristiques de la population

Parmi tous les nouveau-nés hospitalisés de SNMT3, le principal motif de non-inclusion était l'admission après 28 jours de vie (5.3% de la population hospitalisée). La population étudiée était composée de 27 382 nouveau-nés hospitalisés dont l'AG moyen était de 35.4 semaines (52.5% de prématurité) et un poids de naissance moyen de 2 458 g (Tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques socio-démographiques des nouveau-nés

	Population d'analyse n=27382
Masculin , n (%)	15017 (54.8)
Grossesse multiple , n (%)	2805 (10.2)
Poids de naissance (g) , moyenne (ET)	2458 (945)
Age gestationnel (semaines d'aménorrhée) , moyenne (ET)	35.4 (4.3)
Age gestationnel (semaines d'aménorrhée) , n (%)	
≤ 27	1740 (6.4)
[28 - 31]	3293 (12.0)
[32 - 36]	9350 (34.1)
≥ 37	12999 (47.5)

La moyenne de la durée estimée du séjour (DS) était de 14.6 jours et la DS diminuait lorsque l'AG augmentait, passant de 47.0 jours en dessous de 28 SA à 6.4 jours au-dessus de 36 SA ($r = -0.55$, $p < 0.0001$) (Tableau 3). Le taux de mortalité global était de 2.4%. Plus l'AG augmentait plus il diminuait. Il était de 17.2% pour les patients inférieurs à 28 SA et de 1.3% pour les patients supérieurs à 36 SA ($p < 0.0001$).

Tableau 3. Caractéristiques cliniques des nouveau-nés par AG

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Population d'analyse n=27382
	≤ 27 n = 1740	[28 - 31] n = 3293	[32 - 36] n = 9350	≥ 37 n = 12999	
Durée estimée du séjour (jours) , moyenne (ET)	47.0 (38.2)	32.3 (22.7)	13.8 (12.7)	6.4 (8.5)	14.6 (19.5)
Mort à la sortie d'hospitalisation , n (%)	299 (17.2)	98 (3.0)	90 (1.0)	174 (1.3)	661 (2.4)
Age postnatal à la première prescription (jours) , moyenne (ET)	1.7 (5.2)	1.1 (3.9)	1.1 (3.4)	3.3 (6.1)	2.2 (5.1)
Age postnatal à la dernière prescription (jours) , moyenne (ET)	47.7 (37.5)	32.4 (22.5)	13.8 (12.9)	8.6 (10.1)	15.8 (19.5)
Nombre de DCI de médicaments différentes prescrites , moyenne (ET)	18.0 (8.2)	11.0 (5.5)	5.4 (3.6)	4.1 (3.5)	6.2 (5.7)
Nouveau-nés avec au moins une prescription de médicaments sans citation dans le RCP , n (%)	1705 (98.0)	3070 (93.2)	6658 (71.2)	5088 (39.1)	16876 (61.6)

DCI, Dénomination commune internationale ; RCP, Résumé des caractéristiques du produit

c) Caractéristiques de la prescription médicamenteuse

La prescription moyenne de DCI médicamenteuses différentes par SNMT3 était de 101.6 (min = 41 ; max = 176) pour les 17 services de néonatalogie concernés par la totalité de la période d'étude c'est-à-dire les deux années 2017 et 2018 (Tableau 1). Parmi les nouveau-nés, le nombre moyen de DCI différentes prescrites au cours du séjour hospitalier était de 6.2 (Tableau 3). Le nombre moyen de DCI de médicaments administrés aux nouveau-nés dans les SNMT3 est significativement augmenté chez les prématurés de moins de 32 SA. L'exposition la plus élevée étant enregistrée chez les grands prématurés (18.0 DCI en moyenne pour les patients inférieurs à 28 SA et 4.1 DCI pour les patients de 37 SA ou plus) ($r = -0.54$; $p < 0.0001$).

L'âge postnatal moyen au moment de la première prescription était de 2.2 jours. Dans l'ensemble, 78.9% des premières prescriptions ont été faites dans les deux premiers jours de vie et 88.7% dans la première semaine. La moyenne de l'âge postnatal lors de la dernière prescription était de 15.8 jours (Tableau 3).

Les principaux groupes ATC (Annexe 1), concernant plus d'un tiers des patients de l'USIN, étaient liés à l'appareil digestif et au métabolisme (92.6% des nouveau-nés), au sang et aux organes hématopoïétiques (78.5%), au système nerveux (56.1%), aux anti-infectieux à usage systémique (47.6%) et aux organes sensoriels (34.4%).

d) Exposition aux DCI de médicaments

L'exposition néonatale aux DCI de médicaments est présentée dans les tableaux 4, 5 et 6 et les informations complémentaires à ces tableaux dans les annexes (Annexe 2, Annexe 3 et Annexe 4), respectivement.

Tableau 4. Nouveau-nés exposés aux 20 DCI de médicaments les plus prescrites par AG

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Population d'analyse n=27382
	≤ 27 n = 1740	[28 - 31] n = 3293	[32 - 36] n = 9350	≥ 37 n = 12999	
Nouveau-nés avec au moins une DCI de médicament, n (%)					
Toutes vitamine D	1234 (70.9)	2906 (88.3)	8770 (93.8)	11682 (89.9)	24592 (89.8)
Vitamine D seule	400 (23.0)	955 (29.0)	4627 (49.5)	9096 (70.0)	15078 (55.1)
Vitamines A, D, E, C	1154 (66.3)	2657 (80.7)	5702 (61.0)	3089 (23.8)	12602 (46.0)
Phytoménadione	1673 (96.1)	3170 (96.3)	8217 (87.9)	7795 (60.0)	20855 (76.2)
Paracétamol (acétaminophène)	1141 (65.6)	1566 (47.6)	2669 (28.5)	4733 (36.4)	10109 (36.9)
Gentamicine	1202 (69.1)	1690 (51.3)	2355 (25.2)	3618 (27.8)	8865 (32.4)
Caféine	1634 (93.9)	3177 (96.5)	2785 (29.8)	233 (1.8)	7829 (28.6)
Céfotaxime	1399 (80.4)	1854 (56.3)	1954 (20.9)	2154 (16.6)	7361 (26.9)
Rifamycine	767 (44.1)	1367 (41.5)	3151 (33.7)	2075 (16.0)	7360 (26.9)
Fer	1053 (60.5)	2323 (70.5)	2825 (30.2)	358 (2.8)	6559 (24.0)
Amoxicilline	537 (30.9)	773 (23.5)	1707 (18.3)	3476 (26.7)	6493 (23.7)
Acide folique	591 (34.0)	1329 (40.4)	1646 (17.6)	276 (2.1)	3842 (14.0)
Amikacine	539 (31.0)	581 (17.6)	700 (7.5)	993 (7.6)	2813 (10.3)
Vancomycine	1069 (61.4)	740 (22.5)	430 (4.6)	513 (3.9)	2752 (10.1)
Sufentanil	753 (43.3)	424 (12.9)	536 (5.7)	913 (7.0)	2626 (9.6)
Midazolam	679 (39.0)	297 (9.0)	460 (4.9)	887 (6.8)	2323 (8.5)
Epoétine alfa	905 (52.0)	1178 (35.8)	133 (1.4)	12 (0.1)	2228 (8.1)
Morphine	667 (38.3)	305 (9.3)	385 (4.1)	835 (6.4)	2192 (8.0)
Atropine	575 (33.0)	511 (15.5)	419 (4.5)	438 (3.4)	1943 (7.1)
Furosémide	769 (44.2)	402 (12.2)	257 (2.7)	470 (3.6)	1898 (6.9)
Tobramycine	294 (16.9)	466 (14.2)	535 (5.7)	320 (2.5)	1615 (5.9)
Kétamine	388 (22.3)	355 (10.8)	326 (3.5)	421 (3.2)	1490 (5.4)

DCI, Dénomination commune internationale

Au total, 261 DCI médicamenteuses différentes ont été prescrites (Tableau 4 et Tableau S2) :

- 12 DCI de médicaments à au moins 10% des patients : vitamine D (89.8%) seule (55.1%) ou en association avec les vitamines A, E, C (46.0%), phytoménadione (76.2%), paracétamol (i.e. acétaminophène) (36.9%), gentamicine (32.4%), caféine (28.6%), céfotaxime (26.9%), rifamycine par voie oculaire (26.9%), fer (24.0%),

amoxicilline (23.7%), acide folique (14.0%), amikacine (10.3%) et la vancomycine (10.1%) ;

- 55 DCI de médicaments ont été administrés à moins de 10% des patients mais à au moins 1% ;
- 194 DCI de médicaments (soit 74%) ont été administrés à moins de 1% des patients chacun.

Le tableau 4 montre l'exposition à chacune des 20 DCI de médicaments les plus prescrites pour chaque groupe d'AG. Parmi ces 20 principaux médicaments, 7 sont des antibiotiques, 5 sont des médicaments analgésiques ou sédatifs et 5 sont du domaine de la nutrition-métabolisme.

En examinant les 67 médicaments les plus prescrits à au moins 1% des nouveau-nés, le groupe avec un AG inférieur à 28 SA présentait le taux d'exposition le plus élevé pour 53 DCI (79.1%) et le deuxième taux d'exposition le plus élevé pour 10 DCI (14.9%). Le groupe de 28 à 31 semaines d'AG présentait le taux d'exposition le plus élevé pour 9 DCI (13.4%) et le deuxième taux d'exposition le plus élevé pour 51 DCI (76.1%).

Les patients se sont vus prescrire 351 combinaisons différentes de DCI de médicaments et de voies d'administration, dont 149 étaient des voies injectables et 126 des voies orales (Tableau 5 et Annexe 3). Les autres, moins fréquentes, étaient respiratoires (n = 9), cutanées (n = 20), oculaires (n = 22) et diverses (n = 25).

Tableau 5. Exposition des nouveau-nés aux 20 DCI de médicaments les plus prescrites par voie d'administration

	Voie d'administration n=27382				
	Injectable	Orale	Respiratoire	Oculaire / Cutanée	Autres voies
Nouveau-nés avec au moins une DCI de médicament, n (%)					
Toutes vitamine D	44 (0.2)	24589 (89.8)	-	-	-
Vitamine D seule	44 (0.2)	15045 (54.9)	-	-	-
Vitamines A, D, E, C	-	12602 (46.0)	-	-	-
Phytoménadione	11210 (40.9)	15803 (57.7)	-	-	-
Acétaminophène	6377 (23.3)	6930 (25.3)	-	-	21 (0.1)
Gentamicine	8865 (32.4)	-	-	3 (0.0)	-
Caféine	7006 (25.6)	5969 (21.8)	-	-	-
Céfotaxime	7361 (26.9)	-	-	-	-
Rifamycine	-	-	-	7360 (26.9)	-
Fer	79 (0.3)	6553 (23.9)	-	-	-
Amoxicilline	6456 (23.6)	159 (0.6)	-	-	-
Acide folique	-	3842 (14.0)	-	-	-
Amikacine	2812 (10.3)	-	-	2 (0.0)	-
Vancomycine	2752 (10.1)	-	-	-	-
Sufentanil	2626 (9.6)	-	-	-	-
Midazolam	2292 (8.4)	17 (0.1)	-	-	62 (0.2)
Epoétine alfa	1089 (4.0)	-	-	-	1708 (6.2)
Morphine	1721 (6.3)	770 (2.8)	-	-	-
Atropine	1938 (7.1)	-	-	10 (0.0)	16 (0.1)
Furosémide	1618 (5.9)	636 (2.3)	-	-	-
Tobramycine	4 (0.0)	-	-	1611 (5.9)	-
Kétamine	1454 (5.3)	-	-	-	54 (0.2)

DCI, Dénomination commune internationale

Parmi les 351 combinaisons, 243 (69,2%) n'ont pas de citation dans le RCP français pour une utilisation au cours du premier mois de vie.

Au total, 61.6% des nouveau-nés se sont vus prescrire au moins un médicament sans aucune citation dans le RCP pour une prescription au cours du premier mois de vie. Le taux le plus élevé a été enregistré chez les grands prématurés (98.0% en dessous de 28 SA et 39.1% au-dessus de 37 SA) ($p < 0.0001$) (Tableau 3). Parmi les DCI médicamenteuses prescrites sans RCP (Tableau 6 et Annexe 4), les 3 plus prescrites étaient la rifamycine (oculaire) pour 26.9% des nouveau-nés traités, le paracétamol (i.e. acétaminophène) pour 19.7% et l'acide folique pour 14.0% (Tableau 6).

Tableau 6. Exposition des nouveau-nés aux 20 DCI de médicaments sans aucune citation dans le RCP les plus prescrites par AG

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Population d'analyse n=27382
	≤ 27 n = 1740	[28 - 31] n = 3293	[32 - 36] n = 9350	≥ 37 n = 12999	
Nouveau-nés avec au moins une DCI de médicament sans citation dans le RCP *, n (%)					
Rifamycine	767 (44.1)	1367 (41.5)	3151 (33.7)	2075 (16.0)	7360 (26.9)
Acétaminophène	1141 (65.6)	1566 (47.6)	2669 (28.5)	16 (0.1)	5392 (19.7)
Acide folique	591 (34.0)	1329 (40.4)	1646 (17.6)	276 (2.1)	3842 (14.0)
Sufentanil	753 (43.3)	424 (12.9)	536 (5.7)	913 (7.0)	2626 (9.6)
Morphine	667 (38.3)	305 (9.3)	385 (4.1)	835 (6.4)	2192 (8.0)
Atropine	575 (33.0)	511 (15.5)	419 (4.5)	438 (3.4)	1943 (7.1)
Kétamine	388 (22.3)	355 (10.8)	326 (3.5)	421 (3.2)	1490 (5.4)
Lactobacillus	208 (12.0)	461 (14.0)	557 (6.0)	231 (1.8)	1457 (5.3)
Esoméprazole	161 (9.3)	210 (6.4)	338 (3.6)	695 (5.3)	1404 (5.1)
Folinate de calcium	194 (11.1)	484 (14.7)	572 (6.1)	54 (0.4)	1304 (4.8)
Glycérine	226 (13.0)	441 (13.4)	401 (4.3)	163 (1.3)	1231 (4.5)
Hydrocortisone	632 (36.3)	177 (5.4)	99 (1.1)	168 (1.3)	1076 (3.9)
Métronidazole	316 (18.2)	264 (8.0)	252 (2.7)	195 (1.5)	1027 (3.8)
Insuline	597 (34.3)	269 (8.2)	69 (0.7)	50 (0.4)	985 (3.6)
Propofol	203 (11.7)	245 (7.4)	224 (2.4)	237 (1.8)	909 (3.3)
Spironolactone	464 (26.7)	300 (9.1)	64 (0.7)	55 (0.4)	883 (3.2)
Alginate de sodium et bicarbonate de sodium	101 (5.8)	194 (5.9)	229 (2.4)	252 (1.9)	776 (2.8)
Chlorure de sodium	125 (7.2)	262 (8.0)	220 (2.4)	76 (0.6)	683 (2.5)
Nalbuphine	76 (4.4)	102 (3.1)	165 (1.8)	291 (2.2)	634 (2.3)
Budésonide	335 (19.3)	147 (4.5)	41 (0.4)	109 (0.8)	632 (2.3)

DCI, Dénomination commune internationale; RCP, Résumé des caractéristiques du produit

* sans aucune citation pour la combinaison de la DCI du médicament et la voie d'administration

4. Discussion

Cette étude observationnelle rétrospective vise à mieux connaître les médicaments prescrits dans les SNMT3. Elle s'appuie sur des données récentes recueillies sur une période de 2 ans auprès de 27 382 nouveau-nés hospitalisés dans 29 des 68 SNMT3 français (42.6%). Globalement, un nombre limité de DCI ont été prescrites, avec une distribution inégale entre les nouveau-nés puisque seulement douze des 261 (4.6%) DCI médicamenteuses ont été prescrites à plus de 10% de la population et 194 (74.3%) à moins de 1%.

Les DCI des médicaments non cités dans le RCP représentaient 69.2% des prescriptions de médicaments. Les nourrissons les plus immatures (AG < 32 SA) ont été exposés aux taux les plus élevés de DCI totale et non citée des médicaments.

La comparaison avec d'autres études sur l'utilisation des médicaments dans les USIN se fait par le biais d'examens systématiques récents et approfondis de ces études (Krzyzaniak et al., 2016; Allegaert et al., 2019) et de certaines grandes études épidémiologiques (Hsieh et al., 2014).

Par rapport à d'autres études, cette cohorte est caractérisée par le fait que tous les SNMT3 participent au même programme d'analyse comparative de leurs prescriptions (programme BPEN) et l'étude décrit la situation initiale avant toute action structurée pour modifier les pratiques de prescription.

La pierre angulaire du programme BPEN est un système CPOE / CDS mis en œuvre dans tous les SNMT3 impliqués dans le programme. Ce LAP est alimenté par un formulaire thérapeutique de référence appelé thésaurus. Ce formulaire n'est pas totalement obligatoire pour les équipes car il permet des modifications de manière structurée et contrôlée afin de s'adapter au mieux aux habitudes thérapeutiques locales. Chaque mois, une pseudonymisation (désidentification) des fichiers de prescription électronique est effectuée localement dans chaque hôpital participant avant d'envoyer les prescriptions à un centre commun d'archivage (entrepôt de données commun) (Gouyon B et al., 2017).

Les 261 médicaments prescrits en DCI sont moins nombreux que les 409 médicaments enregistrés dans la base de données administratives du Pediatrix Medical Group en 2006 (Clark et al., 2006) mais ce nombre est plus élevé que les 229 médicaments rapportés dans le même réseau hospitalier en 2014 (Hsieh et al., 2014). Ce nombre est également bien inférieur aux 450 DCI des médicaments du formulaire de référence général proposé initialement à chaque centre (le thésaurus) et aux 1008 médicaments génériques récemment identifiés dans 42 unités de soins intensifs pédiatriques américaines (Dai et al., 2016).

Cette cohorte française était similaire à celle de Pediatrix (Hsieh et al., 2014) pour le nombre moyen de médicaments administrés à l'ensemble de la population ($n = 4$) et l'impressionnante moyenne enregistrée chez les nouveau-nés américains de faible poids corporel (moyenne = 17) ou chez les grands prématurés français (moyenne = 18). Dans l'ensemble, les enfants extrêmement prématurés sont exposés à six fois plus de DCI que les nouveau-nés à terme pris en charge dans les SNMT3.

Cette tendance est probablement universelle puisqu'elle a également été observée récemment en Italie (Girardi et al., 2017), au Brésil (de Souza et al., 2016) et en Allemagne (Neubert et al., 2010).

Cette étude apporte une précision en montrant que la quasi-totalité des médicaments sont concernés par une utilisation prééminente chez les nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA puisqu'ils ont le taux d'exposition le plus élevé pour 64 des 67 médicaments les plus prescrits dans les SNMT3.

Cette étude montre également de grandes variations dans le taux d'exposition aux médicaments (de 76 à 176) entre les 17 SNMT3 qui étaient inclus au début de cette étude et qui ont été observés sur une période de 2 ans.

Une variabilité similaire a récemment été mise en évidence entre 4 USIN néerlandaises pour un total de 181 médicaments DCI différents (Flint et al., 2018). Une grande partie des études s'accordent sur la variabilité de la prescription de médicaments entre centres (Krzyzaniak et al., 2016; Rosli et al., 2017; Allegaert et al., 2019) mais aussi entre les pays (Porta et al., 2012). L'explication de la variabilité entre les SNMT3 n'entre pas dans le cadre de cette étude mais il est intéressant de noter que cette variabilité est observée alors que le même système CPOE était utilisé partout. Ainsi, la variabilité peut reposer sur des différences entre les populations néonatales dans les SNMT3 et/ou sur un manque de directives donnant ainsi une large place à l'expérience locale et aux habitudes thérapeutiques locales.

Même si un taux d'exposition élevé (supérieur à 10% des patients) se limite à 12 DCI, 6 d'entre eux sont des antibiotiques : soit systémiques (amoxicilline, céfotaxime, gentamicine, amikacine, vancomycine), soit oculaires (rifamycine).

Les médicaments les plus couramment utilisés dans cette série française sont proches des résultats de 19 autres études réalisées dans 12 pays (Laughon et al., 2014; Krzyzaniak et al., 2016; Rosli et al., 2017; Allegaert et al., 2019). Par exemple, le "Top Ten" des médicaments les plus prescrits en DCI est partiellement partagé avec les Pays-Bas (Flint et al., 2018), c'est-à-dire : phytoménadione (vitamine K), cholécalciférol (vitamine D), caféine, amoxicilline, gentamicine, paracétamol (*i.e.* acétaminophène). Cependant, la dernière grande étude américaine n'a trouvé que l'ampicilline, la gentamicine et la vancomycine dans le groupe des médicaments les plus prescrits (Hsieh et al., 2014).

Compte tenu de l'évolution universellement défavorable de la résistance aux antibiotiques et des conséquences néfastes de la pression antibiotique sur le spectre des maladies néonatales (Cantey et al., 2018), la surveillance de l'antibiothérapie dans tous les SNMT3 est un effort qui s'est avéré finalement productif par l'efficacité des actions préventives qui en résultent (Cantey et al., 2016).

En pratique, cette étude met en évidence un taux élevé de prescription de céfotaxime chez les grands prématurés (80.4% en dessous de 28 semaines, 56.3% entre 28 et 31 semaines, 20.9% entre 32 et 36 semaines et 16.6% au-dessus de 36 semaines), ce qui suggère un niveau élevé de septicémie à Gram négatif. Cependant, une autre étude (Puopolo et al., 2017) a récemment montré que le groupe de nourrissons américains de faible poids corporel (22-28 SA) présentant un risque élevé de sepsis néonatal précoce (EOS) présentait un taux d'infection bactériologiquement prouvé de 2.5%.

Si la tendance des EOS à Gram négatif est similaire en France, une limitation de la consommation de céfotaxime dans les SNMT3 français est un défi nécessaire à relever. Étant donné que le réseau BPEN représente 42.6% des unités de soins intensifs néonatales françaises en 2018, ainsi que 40% des admissions hospitalières de prématurés de moins de 32 SA, une surveillance continue des antibiotiques devra être élargie tant sur le plan quantitatif que qualitatif (plus de données cliniques et bactériologiques) pour une orientation optimisée de la stratégie antibiotique dans les services de néonatalogie.

La prévalence élevée de la prescription de paracétamol dans cette étude illustre une nouvelle tendance inattendue puisqu'elle se classe au 3^e rang des DCI les plus prescrites et a été prescrite à 36.9% des patients. Cette tendance n'apparaissait pas dans les récentes revues de la littérature de Krzyzaniak (Laughon et al., 2014; Krzyzaniak et al., 2016; Rosli et al., 2017; Allegaert et al., 2019). Le paracétamol ne figurant pas parmi les 20 médicaments les plus prescrits en USIN. Une étude spécifique sur le paracétamol dans les SNMT3 est d'autant plus nécessaire que le taux de prescription le plus élevé est observé chez les prématurés notamment en dessous de 32 SA alors que le RCP français du paracétamol limite son administration aux bébés à terme. Il est à noter que le taux de prescription du paracétamol n'est pas équivalent à son taux d'administration qui peut dépendre des résultats de l'évaluation des scores de douleur.

Il est reconnu que les patients d'USIN reçoivent principalement des médicaments hors AMM (UOL), la plus grande incidence étant chez les nourrissons les plus immatures. Quel que soit le pays, le risque d'exposition à un médicament non homologué va de 11% à 69% et de 33% à 96% pour les médicaments non autorisés (Girardi et al., 2017; de Souza et al., 2016; Neubert et al., 2010; Kieran et al., 2014; Jain et al., 2014; Nir-Neuman et al., 2018; Lee et al., 2013; Laforgia et al., 2014; Horri et al., 2014; de Lima Costa et al., 2018).

Cette étude montre que même si l'on ignore l'indication, la dose et la fréquence d'administration du médicament, en ne tenant compte que de la voie d'administration pour chaque médicament DCI, 69.2% des combinaisons prescrites ne sont pas citées dans le RCP pour une utilisation au cours du premier mois de vie ce qui les rend automatiquement UOL (hors AMM). Dans les années 2010 un résultat similaire (62%) a été trouvé en Allemagne (Neubert et al., 2010). Cette étude montre également que le risque de se voir prescrire un médicament non cité dépasse 95% chez les prématurés de moins de 32 SA.

Cette méthode de recherche vise la promotion de la pharmacoépidémiologie néonatale avec quelques forces et faiblesses. La base de données s'inscrit bien dans la mise en place d'un registre de prescriptions néonatales en tant que témoin de preuves dans la pratique réelle. De plus, l'enregistrement constant des prescriptions est la condition préalable d'une évaluation comparative à long terme des services de néonatalogie. Une large représentation de la population offre également des possibilités d'enquêtes de santé publique.

La question de la représentativité est importante mais nécessitera des approches spécifiques. En effet, on peut suggérer que les patients hospitalisés dans les 68 SNMT3 français sont effectivement reflétés par les 29 services (42.6%) du programme BPEN qui comprend environ 40% des nouveau-nés français de moins de 32 SA. La population française globale a été identifiée via une base nationale de données médico-administratives (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, PMSI) dont la validité pour l'AG a été précédemment montrée satisfaisante (Quantin et al., 2014).

La principale limite repose sur le manque d'informations thérapeutiques après l'hospitalisation néonatale mais aussi avant l'admission dans les SNMT3 (y compris la vie prénatale et les soins en salle d'accouchement). Ce point est bien illustré par le traitement par surfactant qui est

administré à 96.3% à 22-26 SA et 58.7% à 27-31 SA dans l'étude épidémiologique nationale française EPIPAGE 2 (Ancel et al., 2015). Cependant, cette étude indique des taux d'exposition au surfactant plus faibles dans les 29 SNMT3 étudiés (31.6% à 22-27 SA et 17.9% à 28-31 SA). Étant donné qu'en France, la première dose de surfactant est administrée en salle d'accouchement (Ancel et al., 2015), cette bonne pratique clinique (Sweet et al., 2019) explique la faible incidence de l'administration de surfactant dans les services néonataux observés dans l'étude.

Enfin, certaines ordonnances étaient manuscrites (tapées sans l'aide du CPOE) et leur dosage et leur voie d'administration n'ont pas été pris en compte dans cette étude. Elles ont été évaluées à 3% des prescriptions dans la base de données BPEN.

5. Conclusion

Cette étude montre la faisabilité d'un enregistrement continu de tous les médicaments prescrits dans les SNMT3.

Elle soulève la question de la polypharmacie et de l'augmentation potentielle des interactions médicamenteuses en USIN, en particulier chez les nouveau-nés les plus immatures (Dai et al., 2016). L'exposition intense des prématurés aux agents pharmacologiques devra être suffisamment prise en compte dans les études futures sur leurs conséquences à court et à long terme. Les nouveau-nés restant des orphelins thérapeutiques, une base de données thérapeutique approfondie représente un défi majeur pour la santé des nouveau-nés les plus immatures.

6. Valorisation de l'étude

Cette étude a été publiée dans la revue PLOS ONE (DOI : 10.1371/journal.pone.0222667) en septembre 2019. (Annexe 12).

PUBLICATION II. OBSERVATION DU TAUX D'EXPOSITION AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ LES NOUVEAU-NES ET DE SON EVOLUTION SUR 3 ANNEES CONSECUTIVES

1. Introduction

La prescription d'antibiotiques dans les USIN pose un défi unique car la prescription d'antibiotiques en excès est un facteur de risque de septicémie néonatale tardive, d'anomalie du microbiote digestif, d'entérocolite nécrosante, de candidémie, de rétinopathie du prématuré, de dysplasie broncho-pulmonaire ou de décès néonatal (Alexander et al., 2011 ; Esaiassen et al., 2018 ; Fjalstad et al, 2018 ; Firestein et al., 2019 ; Ting et al., 2019). La surconsommation d'antibiotiques dans les services de néonatalogie provient de la peur d'apparition d'une septicémie chez un bébé infecté non traité mais aussi de l'absence de signes cliniques et biologiques spécifiques de l'infection néonatale, et enfin de la difficulté d'obtenir des examens bactériologiques de routine efficaces. Ces facteurs expliquent que jusqu'à 72% des nouveau-nés admis dans les USIN reçoivent des antibiotiques et que ce taux est encore plus élevé pour les bébés les plus immatures. Il est de près de 100% chez les nouveau-nés présentant un poids de naissance extrêmement bas (ELBW, < 1000 g) ou un AG extrêmement bas (ELGA, < 27 semaines) (Gouyon et al., 2019). Ces taux élevés contrastent nettement avec la rareté des infections néonatales précoces avérées. L'infection néonatale à début précoce (EONI), n'a été évaluée qu'à 2.5% chez les nourrissons symptomatiques de faible poids corporel aux États-Unis (Puopolo et al., 2017) et à 2.3% au Royaume-Uni (Cailes et al, 2018). Dans les unités de soins intensifs néonataux du Vermont Oxford Network, les trois quarts des nourrissons ayant reçu des antibiotiques pendant plus de 48 h ne présentaient aucune infection bactérienne prouvée par culture (Ho et al., 2018).

Par conséquent, limiter l'utilisation incontrôlée d'antibiotiques dans les USIN est actuellement l'un des principaux objectifs de toutes les équipes hospitalières ainsi que des autorités professionnelles, de l'administration hospitalière, des organisations de santé publique et des chercheurs. En effet, de nombreuses études, dont une récente enquête française (Leroux et al., 2015), indiquent que l'utilisation des antibiotiques varie fortement entre les USIN (Schulman et Saiman, 2011 ; Flannery et Puopolo, 2018). Cette variabilité a conduit de nombreux auteurs à se poser deux questions essentielles concernant l'utilisation des antibiotiques dans les USIN : " quelle est la dose maximale à utiliser ? " et " quand débiter et arrêter un traitement

antibiotique" (Schulman et Saiman, 2011 ; Bizzarro, 2018 ; Flannery et Puopolo, 2018 ; Dona et al., 2020).

Les réponses sont complexes et ne reposent pas simplement sur quelques mesures universelles strictes pour améliorer l'utilisation des antibiotiques en USIN. Les conditions locales, telles que les caractéristiques de la flore microbiologique, l'exposition prénatale aux antibiotiques et la prévention de l'infection périnatale à streptocoques du groupe B, peuvent également nécessiter une adaptation locale des directives générales relatives à la prescription d'antibiotiques dans les USIN. Par conséquent, une analyse détaillée de chaque situation locale pourrait conduire à des actions spécifiques pour chaque service et à l'amélioration des indicateurs.

L'hypothèse derrière ce travail est que les performances des USIN pourraient être rapidement améliorées si chaque équipe d'USIN reçoit régulièrement des informations globales et détaillées sur son utilisation d'antibiotiques en comparaison aux autres USIN. Par conséquent, l'objectif principal de cette étude était de décrire les changements dans l'exposition aux antibiotiques (EA) sur 3 ans dans un vaste réseau d'analyse comparative des USIN en France où chaque centre est régulièrement informé de ses résultats, ainsi que de ceux des autres centres, chacun ayant toute latitude pour améliorer ses performances (Gouyon et al., 2019).

2. Matériel et méthodes

a) Objectifs de l'étude

Cette étude a consisté en une analyse exhaustive des prescriptions électroniques dans un réseau de 23 SNMT3. Les prescriptions ont été enregistrées automatiquement de manière prospective et émises par un système commercial informatisé de saisie des ordonnances (CPOE) associé à un système d'aide à la décision clinique (CDS) - LAP Logipren[®] - entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2019. Des données complètes sur la prescription d'antibiotiques ont été fournies une fois par an lors d'une réunion nationale des utilisateurs au cours de laquelle les données des centres et les moyens de s'améliorer étaient discutés.

L'objectif principal de l'étude était d'estimer le taux d'exposition aux antibiotiques (EA) et son évolution annuelle de 2017 à 2019. L'objectif secondaire était d'évaluer les mesures quantitatives existantes (jours de thérapie, DOT) et une mesure qualitative nouvelle (indice du spectre d'action antibiotique, ASI).

b) Services néonataux

L'évaluation comparative de la pratique de prescription de médicaments en néonatalogie (programme BPEN) a été réalisée sur 23 SNMT3. Parmi eux, 17 SNMT3 ont participé depuis le début de l'étude et six l'ont rejoint en 2017. Afin d'évaluer les changements temporels des résultats au cours des trois années successives, les hôpitaux ont recueilli les données pour les trois interventions clé annuelles (voir la section ci-dessous). Treize autres hôpitaux ont rejoint le programme BPEN après 2017 et n'ont pas été pris en compte dans cette étude.

c) Caractéristiques du système CPOE/CDS et des données enregistrées de manière prospective.

Le système CPOE/CDS Logipren® et les données enregistrées pour chaque prescription ont été précédemment décrits (Gouyon et al., 2017 ; Gouyon et al., 2019). Pour rappel, ce système permettait la prescription de médicaments en fonction de l'indication, de l'AG, de l'âge postnatal, de l'âge post conceptionnel et du poids corporel le jour de la prescription. Toutes les prescriptions électroniques étaient automatiquement stockées dans des serveurs informatiques locaux. Elles ont été pseudonymisées (désidentification) au sein de chaque hôpital participant avant d'être envoyées dans une base de données commune pour une analyse ultérieure. L'autorisation a été donnée par la Commission nationale pour la protection des données et de la vie privée (DE-2015-099 et DE-2017-410) et était conforme au dernier règlement français MR-003, qui régit les recherches dans le domaine de la santé sans qu'il soit nécessaire d'obtenir un consentement spécifique (CNIL, 2018).

d) L'intervention clé

L'intervention clé consistait en une comparaison annuelle des résultats du benchmarking par le groupe d'étude BPEN, qui comprenait les représentants (pédiatres et néonatalogues) de chaque USIN. Les paramètres analysés pour les caractéristiques de la population et la prescription d'antibiotiques étaient les suivants : EA, DCI antibiotiques utilisées, durée d'exposition et utilisation d'antibiotiques à large spectre.

Certaines informations portaient sur les trois premiers jours d'hospitalisation : prescription d'une triple association d'antibiotiques et fin différée au 4^{ème} jour des antibiotiques administrés pour une infection non confirmée. Chaque personnel de l'USIN a reçu un rapport complet permettant de comparer ses performances locales à celles d'autres centres désidentifiés. L'envoi

du rapport était suivi d'une réunion à court terme, permettant une analyse des changements par rapport à la réunion précédente et de la variabilité des prescriptions entre les centres. Enfin, chaque hôpital avait le choix de ses actions spécifiques, qui n'étaient pas enregistrées.

e) Résultats et analyse statistique

Seules les prescriptions d'antibiotiques injectables et oraux ont été prises en compte dans cette étude (Annexe 5). La charge antibiotique a été évaluée par des paramètres quantitatifs et qualitatifs. Le paramètre principal était l'EA (nombre de nouveau-nés ayant reçu au moins une prescription d'antibiotique). En outre, les paramètres suivants ont été mesurés : DOT et ASI. Ils ont été définis comme suit (Santé publique Ontario, 2019 ; CDC, 2021) :

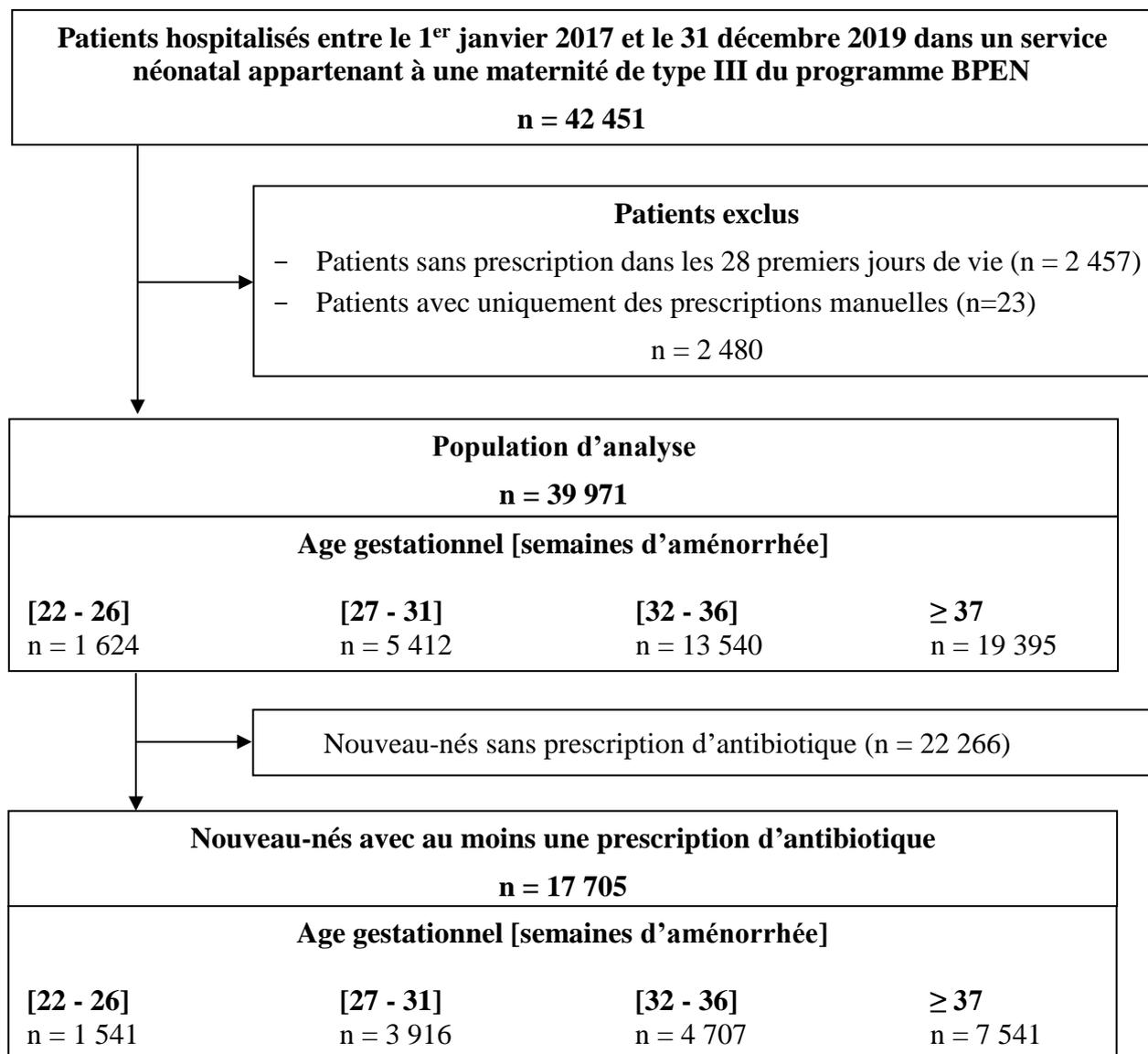
- Le DOT était le nombre de jours où le nouveau-né était sous un antibiotique spécifique, quel que soit le nombre de doses de cet antibiotique reçues. Si un même patient recevait deux antibiotiques c'est-à-dire deux DCI différentes en un jour, il était compté comme deux DOT. Par convention, les DOT ont été normalisés à 1 000 jours-patients. Le DOT global pour 1 000 jours-patients additionne tous les jours d'antibiotiques apportés par chaque DCI prescrite
- L'ASI par jour d'antibiotique a été récemment introduit dans les unités de soins intensifs pédiatriques et les USIN (Gerber et al., 2017 ; Lahart et al., 2019). Pour l'ASI, chaque antibiotique a reçu un score de 1 à 13 (1 pour l'agent à spectre le plus étroit et 13 pour l'agent à spectre le plus large).

Les résultats ont été présentés en utilisant l'effectif et la proportion pour les variables discontinues et en utilisant la médiane et l'écart interquartile (EI) pour les variables continues. Les intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés pour le résultat principal. Les tests de Cochran-Armitage pour la tendance et le coefficient de corrélation de rang de Spearman ont été appliqués. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS® (version 9.4, SAS Institute, Caroline du Nord, États-Unis).

3. Résultats

a) Caractéristiques de la population

Au cours des trois années de l'étude, 42 451 nouveau-nés ont été hospitalisés dans les 23 SNMT3 du réseau BPEN, et 39 971 de ces nouveau-nés ont été inclus dans cette étude (Figure



6).

Figure 6. Sélection de la population d'analyse de la 2^{ème} étude

Les principales caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau 7, globalement et par groupe d'AG. L'incidence des naissances prématurées, définies par un AG < 37 SA, était de 51.5% dans cette population globale. La répartition de la population étudiée par groupes d'AG était de 4.1% à 22-26 SA (groupe ELGA), 13.5% à 27-31 SA (groupe VLGA), 33.9% à 32-36 SA et 48.5% à terme (≥ 37 SA). Dans la population globale, 54.8%

étaient des garçons, la valeur médiane de leur durée de séjour était de 8 jours et le taux de mortalité était de 2.9% (Tableau 7).

Tableau 7. Caractéristiques de la population d'analyse et exposition aux antibiotiques

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Population d'analyse n = 39971
	[22 - 26] n = 1624	[27 - 31] n = 5412	[32 - 36] n = 13540	≥ 37 n = 19395	
Masculin , n (%)	838 (51.6)	2913 (53.8)	7285 (53.8)	10851 (55.9)	21887 (54.8)
Poids de naissance (g) , médiane [EI]	750 [650;860]	1250 [1015;1480]	2105 [1800;2430]	3210 [2825;3575]	2480 [1780;3210]
Durée estimée du séjour (jours) , médiane [EI]	60 [11;100]	40 [19;62]	12 [6;21]	4 [2;8]	8 [3;21]
Mort à la sortie d'hospitalisation , n (%)	419 (25.8)	257 (4.7)	177 (1.3)	297 (1.5)	1150 (2.9)
Année d'admission , n (%)					
2017	496 (30.5)	1625 (30.0)	3821 (28.2)	5747 (29.6)	11689 (29.2)
2018	558 (34.4)	1892 (35.0)	4825 (35.6)	6617 (34.1)	13892 (34.8)
2019	570 (35.1)	1895 (35.0)	4894 (36.1)	7031 (36.3)	14390 (36.0)
Nombre de patient-jours , n	103127	239563	227368	154974	725032
Nouveau-né avec au moins une prescription antibiotique , n (%)	1541 (94.9)	3916 (72.4)	4707 (34.8)	7541 (38.9)	17705 (44.3)
[IC 95%]	[93.8;96.0]	[71.2;73.5]	[34.0;35.6]	[38.2;39.6]	[43.8;44.8]
Nouveau-nés masculin* , n (%)	796 (51.7)	2198 (56.1)	2794 (59.4)	4519 (59.9)	10307 (58.2)
Poids de naissance (g)* , médiane [EI]	750 [653;859]	1250 [1010;1485]	2130 [1810;2475]	3305 [2970;3650]	2330 [1405;3200]
Durée estimée du séjour (jours)* , médiane [EI]	62 [12;102]	43 [20;66]	15 [7;28]	5 [3;10]	12 [4.0;35.0]
Mort à la sortie d'hospitalisation* , n (%)	397 (25.8)	225 (5.7)	137 (2.9)	204 (2.7)	963 (5.4)

* parmi les nouveau-nés avec au moins une prescription d'antibiotique

IC 95%, intervalle de confiance à 95%; g, gramme; EI, écart interquartile; n, effectif

b) Exposition aux antibiotiques

Au moins une dose d'antibiotique a été prescrite à 44.3% des nouveau-nés (IC 95% : [43.8 ; 44.8]) au cours de leur séjour total dans les SNMT3 observés (Tableau 7). Plus l'AG était faible, plus le taux d'exposition aux antibiotiques (EA) était élevé : 94.9% dans le groupe ELGA, 72.4% dans le groupe VLGA, 34.8% à 32-36 SA et 38.9% dans le groupe des enfants à terme. Il en découle que les prématurés étaient présents dans une proportion plus élevée dans la population avec prescription d'antibiotiques que dans la population globale de l'étude (57.4% contre 51.5%). Par rapport à la population d'analyse, la sous-population ELGA était proportionnellement plus importante parmi la population traitée aux antibiotiques (8.7% contre 4.1%), de même pour le groupe VLGA (22.1% contre 13.5%), le sexe masculin (58.2% contre 54.8%), une longue durée de séjour (12 contre 8 jours) et le décès à l'hôpital (5.4% contre 2.9%).

Dans l'ensemble, 78.5% des patients traités ont commencé leur premier traitement antibiotique dans les trois premiers jours de vie, 5.8% entre le quatrième et le sixième jour et 15.7% après le sixième jour (Tableau 8).

Tableau 8. Age postnatal à la première prescription et les 10 premières DCI antibiotiques les plus prescrites

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Nouveau-nés avec au moins une prescription antibiotique n = 17705
	[22 - 26] n = 1541	[27 - 31] n = 3916	[32 - 36] n = 4707	≥ 37 n = 7541	
Age postnatal à la première prescription antibiotique (jours), n (%)					
J1	993 (64.4)	2538 (64.8)	3074 (65.3)	3342 (44.3)	9947 (56.2)
J2	154 (10.0)	359 (9.2)	681 (14.5)	1829 (24.3)	3023 (17.1)
J3	51 (3.3)	141 (3.6)	166 (3.5)	566 (7.5)	924 (5.2)
J4	38 (2.5)	99 (2.5)	97 (2.1)	233 (3.1)	467 (2.6)
J5	32 (2.1)	81 (2.1)	73 (1.6)	147 (1.9)	333 (1.9)
J6	26 (1.7)	41 (1.0)	54 (1.1)	103 (1.4)	224 (1.3)
≥ J7	247 (16.0)	657 (16.8)	562 (11.9)	1321 (17.5)	2787 (15.7)
Nouveau-nés avec au moins une DCI antibiotique, n (%)					
Gentamicine	1187 (77.0)	2845 (72.7)	3451 (73.3)	5517 (73.2)	13000 (73.4)
Céfotaxime	1340 (87.0)	3163 (80.8)	2721 (57.8)	3058 (40.6)	10282 (58.1)
Amoxicilline	483 (31.3)	1173 (30.0)	2498 (53.1)	5256 (69.7)	9410 (53.1)
Vancomycine	1108 (71.9)	1551 (39.6)	676 (14.4)	787 (10.4)	4122 (23.3)
Amikacine	527 (34.2)	1070 (27.3)	1006 (21.4)	1352 (17.9)	3955 (22.3)
Métronidazole	355 (23.0)	575 (14.7)	376 (8.0)	303 (4.0)	1609 (9.1)
Méropénème	201 (13.0)	190 (4.9)	64 (1.4)	54 (0.7)	509 (2.9)
Pipéracilline-tazobactam	124 (8.0)	117 (3.0)	104 (2.2)	109 (1.4)	454 (2.6)
Céfépime	132 (8.6)	132 (3.4)	67 (1.4)	90 (1.2)	421 (2.4)
Amoxicilline-acide clavulanique	17 (1.1)	44 (1.1)	75 (1.6)	240 (3.2)	376 (2.1)

J, jour; DCI, Dénomination commune internationale; n, effectif

Au total, 46 antibiotiques avec une DCI différentes ont été prescrits au cours de la période d'étude (Tableau S5). Les plus souvent prescrits étant la gentamicine (73.4%), le céfotaxime (58.1%), l'amoxicilline (53.1%), la vancomycine (23.3%) et l'amikacine (22.3%). Plus l'AG était faible, plus l'exposition au céfotaxime, à la vancomycine et à l'amikacine était élevée ; toutefois, l'inverse était vrai pour l'amoxicilline.

Le taux d'exposition à la gentamicine a augmenté de manière significative au cours des trois années d'étude successives chez les patients traités par antibiotiques (de 70.1% à 74.1% ; $p < 0.0001$) (Annexe 6). Le taux de prescription a diminué pour le céfotaxime (62.5-54.6% ; $p < 0.0001$ (Tableau 9)) et pour l'amikacine (de 26.3% à 21.6% ; $p < 0.0001$), tandis qu'il est resté inchangé pour la vancomycine et l'amoxicilline. Par rapport à 2017, le taux d'exposition au céfotaxime a diminué de 7.8% en 2018 et de 12.6% en 2019. Cette baisse est significative à 32-36 SA (12.4% et 17.4%, respectivement ; $p < 0.0001$) et à terme (13.3% et 20.3%, $p < 0.0001$) mais pas avant 32 SA (Tableau 9).

Le céfotaxime, l'amoxicilline et les aminoglycosides étaient les antibiotiques les plus souvent prescrits au cours des trois premiers jours de vie (figure 7). Ensuite, la vancomycine a augmenté progressivement et est devenue l'antibiotique le plus prescrit après le neuvième jour.

Tableau 9. Exposition aux antibiotiques, associations thérapeutiques et durée du traitement par année d'admission

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Nouveau-nés avec au moins une prescription antibiotique n = 17705
	[22 - 26] n = 1541	[27 - 31] n = 3916	[32 - 36] n = 4707	≥ 37 n = 7541	
Nouveau-nés avec au moins une prescription antibiotique par année d'admission*, n (%)					
2017	479 (96.6)	1212 (74.6)	1462 (38.3)	2318 (40.3)	5471 (46.8)
2018	519 (93.0)	1356 (71.7)	1625 (33.7)	2575 (38.9)	6075 (43.7)
2019	543 (95.3)	1348 (71.1)	1620 (33.1)	2648 (37.7)	6159 (42.8)
p-value de tendance	0.39	0.03	<0.0001	0.002	<0.0001
Nombre de DCI antibiotique en association à J1-J3**, n (%)					
Monothérapie	12 (1.0)	67 (2.2)	117 (3.0)	239 (4.2)	435 (3.1)
Association de 2 thérapies	818 (68.3)	2295 (75.5)	3051 (77.8)	4489 (78.2)	10653 (76.7)
Association de 3 thérapies	368 (30.7)	676 (22.3)	753 (19.2)	1009 (17.6)	2806 (20.2)
Association de 3 thérapies prescrites à J1-J3**, n (%)					
2017	136 (36.2)	259 (26.8)	300 (24.7)	345 (19.5)	1040 (24.0)
2018	120 (30.0)	236 (21.7)	256 (18.9)	335 (17.3)	947 (19.8)
2019	112 (26.5)	181 (18.4)	197 (14.6)	329 (16.2)	819 (17.1)
p-value de tendance	0.003	<0.0001	<0.0001	0.008	<0.0001
Durée du premier traitement initié à J1-J3**, n (%)					
< 4 jours	669 (55.8)	2110 (69.5)	3131 (79.9)	3762 (65.6)	9672 (69.6)
4 jours	151 (12.6)	365 (12.0)	319 (8.1)	703 (12.3)	1538 (11.1)
> 4 jours	378 (31.6)	563 (18.5)	471 (12.0)	1272 (22.2)	2684 (19.3)
Durée du premier traitement initié à J1-J3 de 4 jours**, n (%)					
2017	45 (12.0)	91 (9.4)	80 (6.6)	200 (11.3)	416 (9.6)
2018	52 (13.0)	150 (13.8)	119 (8.8)	231 (11.9)	552 (11.5)
2019	54 (12.8)	124 (12.6)	120 (8.9)	272 (13.4)	570 (11.9)
p-value de tendance	0.73	0.03	0.04	0.05	0.0005
Nouveau-nés avec au moins une prescription de céfotaxime, n (%)					
2017	422 (88.1)	993 (81.9)	942 (64.4)	1063 (45.9)	3420 (62.5)
2018	457 (88.1)	1101 (81.2)	917 (56.4)	1026 (39.8)	3501 (57.6)
2019	461 (84.9)	1069 (79.3)	862 (53.2)	969 (36.6)	3361 (54.6)
p-value de tendance	0.12	0.09	<0.0001	<0.0001	<0.0001

J, jour; DCI, Dénomination commune internationale; n, effectif

* le dénominateur est le nombre de nouveau-nés par année d'admission

** parmi les nouveau-nés avec au moins une prescription antibiotique initiée à J1-J3

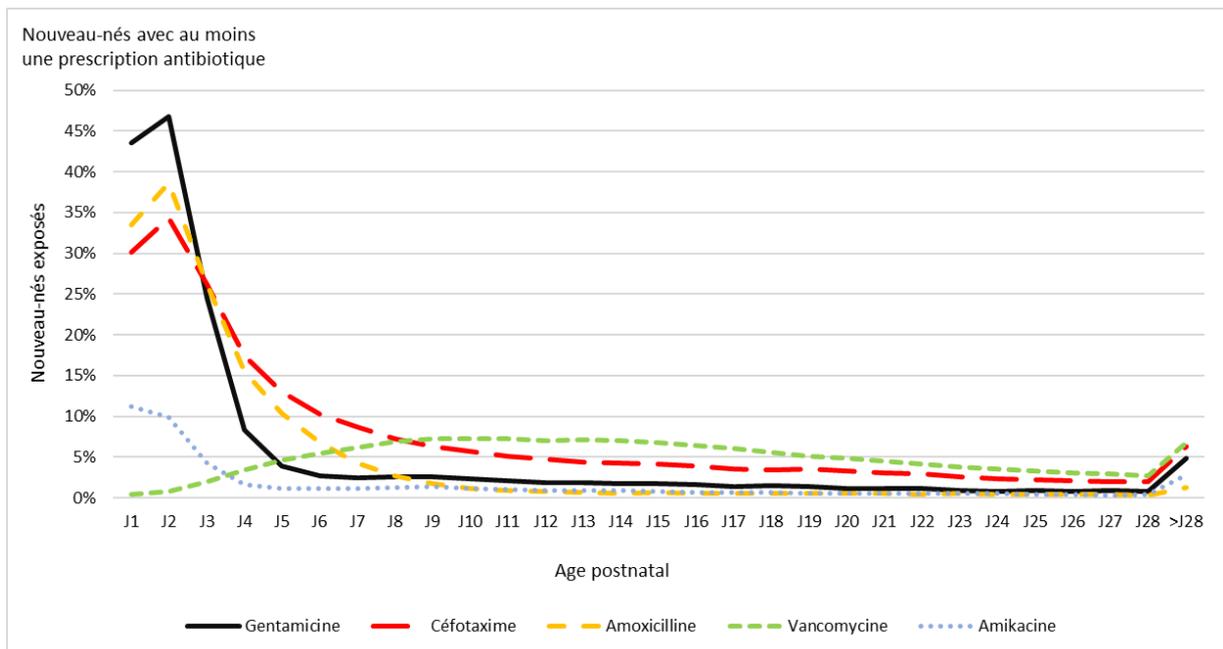


Figure 7. Exposition des nouveau-nés par âge postnatal pour les cinq DCI antibiotiques les plus prescrites

c) L'exposition aux antibiotiques a diminué au fil des années

Le taux d'exposition antibiotique (EA) a significativement diminué au cours des trois années successives de 8.5% (46.8% en 2017, 43.7% en 2018 et 42.8% en 2019 ; $p < 0.0001$). Cette diminution variait en fonction de l'AG, et la signification statistique était limitée aux trois groupes avec un AG > 26 SA : 1.3% à 22-26 SA, 4.7% à 27-31 SA, 13.6% à 32-36 SA et 6.5% à terme (Tableau 9).

Comme il est largement établi que, chez les nouveau-nés, le premier traitement antibiotique est généralement initié dans les trois premiers jours de vie, le comité d'évaluation du programme s'est concentré sur des cibles d'amélioration spécifiques dans cette période précoce. L'incidence de la prescription d'une combinaison de trois antibiotiques comme traitement de l'EONI dans les trois premiers jours après l'admission était de 20.2%. Cette triple combinaison était de 30.7% pour les ELGA et diminuait lorsque l'AG augmentait (17.6% à terme). Elle a significativement diminué de 28.8% de 2017 à 2019 ($p < 0.0001$), et cette diminution était significative dans chaque groupe d'AG. Parmi les nouveau-nés traités dans les trois premiers jours de vie, 11.1% ont eu une fin de traitement le quatrième jour de traitement. Ces taux sont passés de 9.6% en 2017 à 11.9% en 2019 ($p = 0.0005$). Cette augmentation était significative pour chaque groupe d'AG, à l'exception des ELGA.

d) Prescriptions de probiotiques

Divers probiotiques ont été administrés la première semaine de vie dans dix hôpitaux à 932 nouveau-nés (2.3%) parmi la population globale de l'étude. Entre 22-26 SA et 27-31 SA, les taux de prescription de probiotiques étaient respectivement de 4.9% et 6.7% (Annexe 7).

e) Paramètres de quantification de l'utilisation des antibiotiques

Deux paramètres ont été utilisés pour quantifier l'utilisation des antibiotiques : le DOT et l'ASI. La DOT pour 1 000 jours-patients était de 412.8 pour les 22-26 SA, tandis qu'elle était nettement inférieure pour les 27-31 SA (233.8) et 32-36 SA (162.1) (Tableau 10).

Tableau 10. Indicateurs de consommation des antibiotiques par année d'admission des nouveau-nés

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Nouveau-nés avec au moins une prescription antibiotique n = 17705
	[22-26] n = 1541	[27-31] n = 3916	[32-36] n = 4707	≥ 37 n = 7541	
DOT pour 1000 jours-patients*	412.8	233.8	162.1	368.6	265.6
DOT pour 1000 jours-patients *					
2017	398.6	232.5	172.4	370.4	271.3
2018	430.7	224.5	154.5	378.8	260.1
2019	490.8	244.1	161.6	357.7	266.0
ASI per antibiotic days, médiane [EI]	10.0[7.8;11.6]	9.0[7.2;10.7]	8.0[7.0;10.0]	7.0[5.3;8.5]	7.9[6.6;10.0]
ASI per antibiotic days, médiane [EI]					
2017	9.5[7.6;11.0]	9.1[7.2;10.8]	8.2[7.0;10.0]	7.0[5.3;9.0]	8.0[6.7;10.0]
2018	10.0[8.0;12.0]	9.0[7.0;10.0]	8.0[7.0;10.0]	7.0[5.3;8.5]	7.7[6.4;10.0]
2019	10.0[7.9;11.5]	9.2[7.5;11.0]	8.0[7.0;10.0]	7.0[5.3;8.3]	7.6[6.7;10.0]
p-value for nullity Spearman's ρ	0.09	0.08	<0.0001	0.03	0.002

ASI, index du spectre d'action antibiotique; DOT, jours de thérapie; EI, écart interquartile; n, effectif

* parmi la population d'analyse

L'ASI médian a diminué de manière significative, passant de 10.0 (EI : 7.8 ; 11.6) à 22-26 GT à 7,0 (EI : 5.3 ; 8.5) à terme ($r = -0.32$; $p < 0.0001$). Cette tendance a été retrouvée au cours des trois années de l'étude (Tableau 10).

Les cinq antibiotiques les plus prescrits (céfotaxime, gentamicine, amoxicilline, vancomycine et amikacine) ont contribué à 92.1% du score ASI chez les nouveau-nés traités.

4. Discussion

Cette étude observationnelle prospective décrit l'évolution des pratiques de prescription d'antibiotiques dans 23 SNMT3, où un registre électronique complet de toutes les prescriptions

de médicaments a permis une analyse comparative approfondie des prescriptions par un comité directeur représentant chaque hôpital. En outre, chaque équipe a reçu ses propres résultats ainsi que ceux des autres services SNMT3 sous forme anonyme.

Certains indicateurs ont diminué au cours des trois années, à savoir l'exposition globale aux antibiotiques, l'exposition au céfotaxime et l'association de trois antibiotiques pour traiter les infections néonatales précoces. A l'inverse, l'arrêt des antibiotiques au quatrième jour d'un traitement inutile a augmenté de 9.6% à 11.9%.

Cette étude montre également que les nouveau-nés ELGA et VLGA sont dans la pire position en termes d'indicateurs de performance et de mesures. La plupart des interventions pédiatriques en milieu hospitalier consistent en des interventions d'audit et de rétroaction, suivies de divers types de mise en œuvre de lignes directrices (Dona et al., 2020).

Deux caractéristiques fortes de notre programme d'analyse comparative BPEN sont les suivantes :

- Les informations de prescription sont enregistrées et stockées automatiquement. Il n'est donc pas nécessaire d'intervenir auprès des prescripteurs ou de l'assistant de recherche.
- La stratégie BPEN est associée à une amélioration de la pratique de prescription en dehors de tout cadre directif d'actions correctives dans les services néonataux (NWs) : chaque équipe a reçu un rapport complet de ses propres résultats et de ceux des autres ; l'analyse du comité de pilotage a été adressée aux équipes qui étaient entièrement libres de choisir des actions correctives sans avoir à en rendre compte. Il faut également noter que la contribution du benchmarking à l'amélioration de la prescription a été contemporaine des recommandations nationales sur l'infection néonatale à début précoce chez les nouveau-nés de plus de 33 semaines d'AG. Cependant, ces recommandations françaises étaient connues depuis 2016, publiées en 2017, et concernaient principalement le diagnostic et le traitement des nouveau-nés en maternité (Haute Autorité de Santé, 2017). L'étude actuelle montre la position délicate des nouveau-nés ELGA dans le domaine de l'antibiothérapie à la naissance. Ces nouveau-nés ELGA présentaient le taux d'exposition (EA à 94.9%) et l'indicateur quantitatif d'utilisation des antibiotiques les plus élevés, alors que les taux les plus bas se trouvaient chez les nouveau-nés dont l'AG dépassait 31 semaines (EA à 34.8% à 32-36 SA).

Plusieurs études récentes menées dans 28 USIN aux États-Unis (Schulman et al., 2018 ; Flannery et Puopolo, 2018) ont également révélé une charge antibiotique substantielle chez les

nouveau-nés de faible poids corporel : le taux d'EA était de 87.0% chez les nouveau-nés ELBW et 78.6% chez les nouveau-nés de très faible poids de naissance ($1000 \leq BW < 1500$ g) (Flannery et Puopolo, 2018). Un taux d'EA similaire de 84.9% a été constaté au Canada, et une récente étude d'enquête de prévalence ponctuelle parmi 21 pays européens a également révélé que les AG les plus bas étaient associés aux taux d'exposition aux antibiotiques les plus élevés (Mesek et al., 2018). Cette étude fournit des informations importantes qui montrent que les modalités d'analyse comparative mises en œuvre dans cette étude n'ont pas bénéficié aux nourrissons ELGA qui n'ont connu aucune réduction des taux d'exposition aux antibiotiques, à l'exception d'une réduction de 26,8% pour l'association de trois antibiotiques. Cette diminution était, quoi qu'il en soit, inférieure à celle observée entre 28 et 31 SA (31.3%) et entre 32 et 36 SA (40.9%).

La gestion optimale du risque d'EONI chez les nouveau-nés ELGA est une question complexe, et la limitation de la prescription d'antibiotiques pourrait être multiple et bénéficier d'une plus grande individualisation des soins, d'une information plus précise à partir des dossiers maternels sur les causes infectieuses et non infectieuses de la prématurité, d'une optimisation des outils de laboratoire pour un diagnostic rapide de l'EONI (bactériologique et biologique), et de mesures préventives des infections néonatales tardives. La question du traitement au céfotaxime dans les USIN fournit un exemple important des connaissances que l'on peut tirer d'une collecte systématique et fiable de données sur le traitement médicamenteux. Cette étude montre ici la position prééminente du céfotaxime, qui occupe la deuxième place parmi les 46 DCI antibiotiques prescrites. Une récente étude à grande échelle a révélé que, dans le nord-ouest de l'Europe, le profil antibiotique prédominant est la gentamicine, l'ampicilline, la benzylopénicilline et la vancomycine (Mesek et al., 2018). En revanche, dans cette étude, il s'agit de gentamicine, céfotaxime, amoxicilline et vancomycine. De plus, cette étude révèle que le taux de prescription de céfotaxime a chuté de 62.5% à 54.6%, et que cette baisse est prédominante dans le groupe des 32-36 SA.

Deux conditions microbiologiques graves sont considérées comme le principal inconvénient de l'utilisation à grande échelle de la prescription de céfotaxime dans l'USIN : *Escherichia coli* devenant résistant au céfotaxime, voire devenant multirésistant (Patel et al., 2009 ; Ho et al., 2018) et un risque accru de candidémie (Benjamin et al., 2014). Globalement, la combinaison de trois antibiotiques dans le traitement de l'EONI pourrait contribuer fortement à l'infection microbiologique nosocomiale tardive. La diminution de la combinaison de trois antibiotiques de 28.8% au cours des trois années de l'étude est le premier pas significatif vers une diminution supplémentaire de la prescription de céfotaxime. Enfin, il convient de noter que le taux d'arrêt

des antibiotiques au quatrième jour de traitement a augmenté entre 2017 et 2019, suggérant ainsi une faible gestion de la durée du premier traitement chez les bébés traités non infectés puisqu'une infection avérée nécessite au moins un traitement de 5 jours, tandis qu'une infection non confirmée ne justifie pas un traitement dépassant 2-3 jours (Cailes et al., 2018).

Les métriques de l'utilisation des antibiotiques sont des paramètres calculés pour des comparaisons régionales, nationales et internationales dans le cadre d'enquêtes de prévalence ponctuelles et de programmes de gérance des antibiotiques.

Le DOT est considéré comme une métrique de premier plan (Santé publique Ontario, 2019 ; CDC, 2021). Nos résultats reposent sur l'enregistrement continu de toutes les données concernant les prescriptions. Les valeurs globales calculées pour le DOT et l'ASI étaient similaires à celles trouvées dans d'autres études (Schulman et Saiman, 2011 ; Gerber et al., 2017 ; Bizzarro, 2018 ; Schulman et al., 2018 ; Cailes et al., 2018). De plus, toutes les métriques de l'utilisation des antibiotiques sont inversement corrélées à l'AG dans cette étude.

Le DOT global pour 1 000 jours-patients additionne tous les jours d'antibiotiques apportés par chaque DCI prescrite. Cependant, le DOT est resté stable au cours des trois années et n'a pas permis d'identifier les changements du taux d'EA, soulignant ainsi la nécessité de ne pas limiter les comparaisons à des métriques globales mais aussi de considérer des objectifs ponctuels issus de la pratique dans les services néonataux (Lee et al., 2016 ; Nzegwu et al., 2017). En ce qui concerne la durée excessivement longue de l'antibiothérapie, l'étude SCOUT (Cantey et al., 2016) a récemment montré qu'une suspension automatique de tout traitement antibiotique à 48h par un système CPOE obligeait les prescripteurs à réfléchir au bénéfice d'arrêter ou de reprendre les antibiotiques. Cette seule méthode de qualité a eu un impact sur le DOT, qui a été réduit de 27%.

Le volume de prescription et le spectre d'antibiotiques n'étant pas corrélés, deux études (Gerber et al., 2017 ; Lahart et al., 2019) ont proposé le score ASI comme indicateur quantitatif complémentaire pour ajouter une nouvelle dimension dans l'évaluation des activités des programmes d'intendance des antibiotiques et de leur impact dans les USIN (Gerber et al., 2017). Dans l'ensemble, l'ASI médian était le plus élevé dans le groupe ELGA et présentait une corrélation négative significative avec l'AG. Le score ASI a également diminué au cours des 3 années de la période d'étude dans les groupes avec un AG > 31 SA. Étant donné que plus de 90% du score ASI dans cette étude était lié aux cinq antibiotiques les plus prescrits, les changements du score ASI en fonction de l'AG et des années d'étude étaient un reflet du taux de prescription du céfotaxime.

a) Forces et faiblesses de l'étude

La force de cette étude réside dans le grand nombre de centres participants et de nouveau-nés inclus, ainsi que dans sa représentativité nationale de tous les AG. De plus, l'exactitude des données enregistrées est due à l'absence de toute intervention humaine entre la prescription et le stockage. Les utilisateurs (principalement des néonatalogues et des infirmiers) comparent leurs données et décident éventuellement d'actions locales sans aucun contrôle externe. Les actions décidées ne sont pas rapportées. Ce manque d'information n'empêche pas nos résultats, mais d'autres études de grande ampleur et plus complètes sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes d'amélioration de la qualité dans les services néonataux et pour évaluer l'impact de l'outil sur l'écologie microbienne des services néonataux.

b) Futur

En pratique, les meilleurs paramètres et indicateurs pour les cliniciens devraient avoir la plus forte corrélation avec la morbidité et la mortalité à court et à long terme dans les services néonataux.

5. Conclusion

L'enregistrement continu de toutes les prescriptions d'antibiotiques dans les SNMT3 offre une opportunité d'amélioration de la qualité au même titre que dans les unités de soins intensifs pédiatriques et adultes. Les avantages offerts par ces nouvelles possibilités dépassent largement les inconvénients, et cette étude illustre que les praticiens des SNMT3 ont un rôle clé à jouer et sont prêts à le faire. La définition et la création d'indicateurs optimaux ainsi que la meilleure stratégie pour les obtenir nécessitent des études supplémentaires.

6. Valorisation de l'étude

Cette étude a été publiée dans la revue *Frontiers in Pharmacology* (DOI : 10.3389/fphar.2020.585018) en janvier 2021 (Annexe 13).

PUBLICATION III. ANALYSE DE LA DIVERSITE INTER-CENTRES DES PRESCRIPTIONS DES AMINOSIDES (DE LA GENTAMICINE) SUR 4 ANNEES CONSECUTIVES

1. Introduction

Les antibiotiques sont les médicaments les plus prescrits dans les services de néonatalogie (Garrido et al., 2021 ; Metsvaht et al., 2015). Parmi eux, les aminoglycosides sont les plus utilisés et sont habituellement prescrits en association avec des bêta-lactamines ou des glycopeptides lorsque les nouveau-nés sont exposés à un risque d'infection néonatale précoce ou tardive sévère, surtout si l'on soupçonne la présence de bactéries à Gram négatif.

La gentamicine (GENT) est le principal aminoglycoside, se classant comme le premier ou le second médicament le plus prescrit dans les unités de soins intensifs néonataux (USIN). L'amikacine (AMK) a été rapportée comme le 2ème aminoglycoside le plus prescrit en France et en Europe (Garrido et al., 2021 ; Metsvaht et al., 2015).

Afin de sécuriser la prescription dans les unités néonatales, la prescription électronique avec aide à la décision clinique (CPOE/CDS) est généralement considérée comme un des moyens les plus efficaces. Cette aide à la prescription est d'autant plus justifiée pour les nouveau-nés. En effet il s'agit de la population la plus exposée aux erreurs de prescription (Shahmoradi et al., 2021). L'informatisation de la saisie des ordonnances dans les USIN a entraîné une diminution significative de la fréquence et de la gravité des erreurs médicamenteuses (Garrido et al., 2021 ; Metsvaht et al., 2015 ; Shahmoradi et al., 2021 ; N'guyen et al., 2018 ; Devin et al., 2020). Ces erreurs sont favorisées par la complexité de la prescription, liée à la nécessité d'adapter rapidement la posologie à leur degré d'immaturation métabolique (foie, rein, volumes de distribution). Une grande précision dans la prescription est également requise notamment pour les médicaments utilisés en dehors de leur AMM et dont les formes pharmaceutiques et galéniques sont parfois inadaptées aux nouveau-nés.

Depuis longtemps, les prescriptions d'antibiotiques sont évaluées dans les services de néonatalogie. Les résultats sont communiqués aux services de néonatalogie et partagés avec les équipes médicales. Ils sont suivis d'actions correctives et d'améliorations. Dans le domaine des antibiotiques en néonatalogie, des travaux récents (Rajar et al, 2020) ont identifié 3 objectifs de la mise en place des « Antimicrobial Stewardship Programs » (ASP) : limiter l'initiation des antibiotiques ; réduire la durée de ces traitements et enfin mettre en place diverses actions

organisationnelles. Cette antibiogouvernance a ainsi pour objectif de mettre en place une démarche qualité pour limiter la durée de l'antibiothérapie précoce à 48h dans le but de lutter plus généralement contre l'antibiorésistance.

Deux équipes (Cantey et al., 2016 ; Lu et al., 2019) ont notamment examiné les dossiers électroniques de tous les antibiotiques utilisés dans une USIN pour limiter l'utilisation des antibiotiques de première, deuxième et troisième ligne dans le but de restreindre la consommation d'antibiotiques à large spectre. L'efficacité des ASP pour réduire l'initiation des antibiotiques et/ou la durée du traitement sans risques supplémentaires a été démontré dans plusieurs études récentes (O'Leary et al., 2019; Akinboyo et al., 2020; Mukhopadhyay et al. 2020).

Nous avons, de notre côté, récemment montré la faisabilité d'un élargissement de l'ASP en recueillant toutes les données électroniques de prescription dans les hôpitaux nationaux (Gouyon et al., 2019) pour faire un état des lieux global de la prescription en néonatalogie. Nous avons ensuite axé cet ASP sur les taux d'exposition aux antibiotiques sur une longue période (2017-2019) et dans un large panel de 23 SNMT3 français. La diffusion annuelle des résultats du benchmarking parmi les centres participants a été associée à une amélioration globale de l'exposition aux antibiotiques. Cependant, ce sont les prématurés de moins de 32 semaines d'AG qui ont le moins bénéficié de la réduction de l'exposition aux antibiotiques. En outre, les aspects qualitatifs de la prescription d'antibiotiques (c'est-à-dire la dose quotidienne, l'intervalle entre les doses, la dose unitaire, la voie d'administration) n'ont pas été abordés, en particulier pour les traitements par aminoglycosides, connus pour leur risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité (Allegaert et al., 2020). C'est ce qui a justifié la présente étude visant à identifier les caractéristiques qualitatives des prescriptions électroniques d'aminoglycosides dans notre cohorte de population étendue jusqu'en 2020.

2. Matériel et méthodes

a) Conception de l'étude

Cette étude est une analyse rétrospective des prescriptions électroniques d'aminoglycosides enregistrées dans un réseau de 23 SNMT3 sur la période 2017-2020.

Les protocoles d'enregistrement et de gestion de données ont été décrits lors d'études sur les prescriptions globales dans les USIN (Gouyon et al., 2019) et les prescriptions d'antibiotiques sur la période 2017-2019 (Martin-Mons et al, 2021).

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la dose journalière (DJ) d'aminoglycosides, sa variabilité avec l'âge gestationnel mais aussi ses variations annuelles, sa variabilité inter-USIN et sa conformité aux recommandations professionnelles (présence de sous et de surdosage). Secondairement, les changements dans la dose unitaire (DU) et l'intervalle de temps (IT) entre les doses ont été évalués.

b) Caractéristiques du système CPOE/CDS et des données enregistrées prospectivement

Le système CPOE/CDS (Logiciel d'Aide à la Prescription Logipren®) et les données enregistrées pour chaque prescription ont été précédemment décrits (Gouyon et al., 2019 ; Martin-Mons et al, 2021). Pour rappel, ce système permet la prescription de médicaments en fonction de l'indication, de l'âge gestationnel, de l'âge postnatal, de l'âge postconceptionnel et du poids corporel à la naissance et le jour de la prescription. Toutes les prescriptions électroniques sont automatiquement stockées dans des serveurs informatiques locaux et les données pseudonymisées (désidentification) sont agrégées mensuellement dans un serveur national (agrée pour l'hébergement de données de santé). L'autorisation a été donnée par la Commission nationale pour la protection des données et de la vie privée (DE-2015-099 ; DE-2017-410) et est conforme au règlement français le plus récent MR-003, qui régit la recherche dans le domaine de la santé sans la nécessité d'obtenir un consentement spécifique (Commission National de l'Informatique et des Libertés (CNIL), 2018).

c) L'intervention clé

Il s'agit du programme BPEN axé sur la nécessité de réduire et de raccourcir les antibiotiques en USIN. Il rapporte le taux d'exposition aux antibiotiques de chaque USIN ainsi que le taux d'exposition global de l'ensemble des USIN. Les résultats sont discutés et chaque service de néonatalogie a toute latitude pour modifier (ou non) sa politique en matière d'antibiotiques.

d) Critères d'inclusion

Les patients ont été inclus s'ils ont été admis entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2020 dans un L3NW et si la première prescription était antérieure au 28e jour de vie. L'étude était limitée aux prescriptions d'aminoglycosides injectables dans les 28 premiers jours de vie.

e) Définitions

La prescription indique une dose unitaire (DU en mg/kg) et un intervalle de temps (IT) avant la dose suivante. La dose journalière (DJ en mg/kg/j) est calculée pour les besoins de l'étude et conformément aux publications précédentes ($DJ = (DU/IT) \times 24$) afin de rendre les résultats cohérents et comparables entre les études ou les services néonataux.

Le surdosage et le sous-dosage des aminoglycosides ont été établis en comparant les paramètres de dosage à un panel de valeurs de référence qui sont les valeurs minimales et maximales disponibles dans une littérature de référence représentative (Pediatric & Neonatal Dosage Handbook de l'APhA, BNFC, ANSM, SFN). Les valeurs de référence figurent dans le tableau en Annexe 8 et 9. Cette méthode d'identification du surdosage et du sous-dosage est dérivée des programmes de gestion responsable des antibiotiques appliqués aux unités de soins intensifs néonataux (USIN) (Schulman et al., 2015 et 2018 ; Akinboyo et al. 2020 ; Mukhopadhyay et al., 2020)

La fin d'un traitement par aminoglycoside est définie par l'arrêt de la prescription de la molécule pendant au moins 3 jours. Une reprise du médicament au-delà de cette période correspond à un nouveau traitement.

f) Analyse statistique

Les résultats ont été présentés en utilisant la fréquence et la proportion pour les variables discontinues et en utilisant la médiane et Ecart Interquartile (EI) ou la moyenne et l'écart-type pour les variables continues. Les tests de Cochran-Armitage pour la tendance et l'anova (ou le test de kruskal-wallis) ont été appliqués dans les comparaisons entre AG et années.

Une régression logistique a été effectuée pour identifier les facteurs associés au surdosage de la GENT après les avoir sélectionnés dans l'analyse bivariée (comparaison des nouveau-nés avec et sans surdosage de GENT à l'aide du test du Chi-deux ou du test de Fisher pour les variables binaires, et du test de Student ou du test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables continues). La validité des modèles logistiques a été vérifiée au moyen du test d'adéquation globale de Hosmer et Lemeshow et avec l'étude du pouvoir discriminant (aire sous la courbe). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS® (version 9.4, SAS Institute, Caroline du Nord, États-Unis).

3. Résultats

a) Caractéristiques de l'USIN

Dix-sept hôpitaux ont utilisé le CPOE/CDS Logipren® pendant toute la période d'étude de quatre ans, tandis que six autres hôpitaux ont accédé au réseau BPEN au cours de la première année d'enregistrement. La valeur médiane du total des admissions par hôpital était de 2 091 nouveau-nés (EI : 1 613 ; 2 938. Valeurs extrêmes : 1 185 ; 4 633).

b) Caractéristiques des patients

53 818 patients ont été inclus dans l'étude (figure 8).

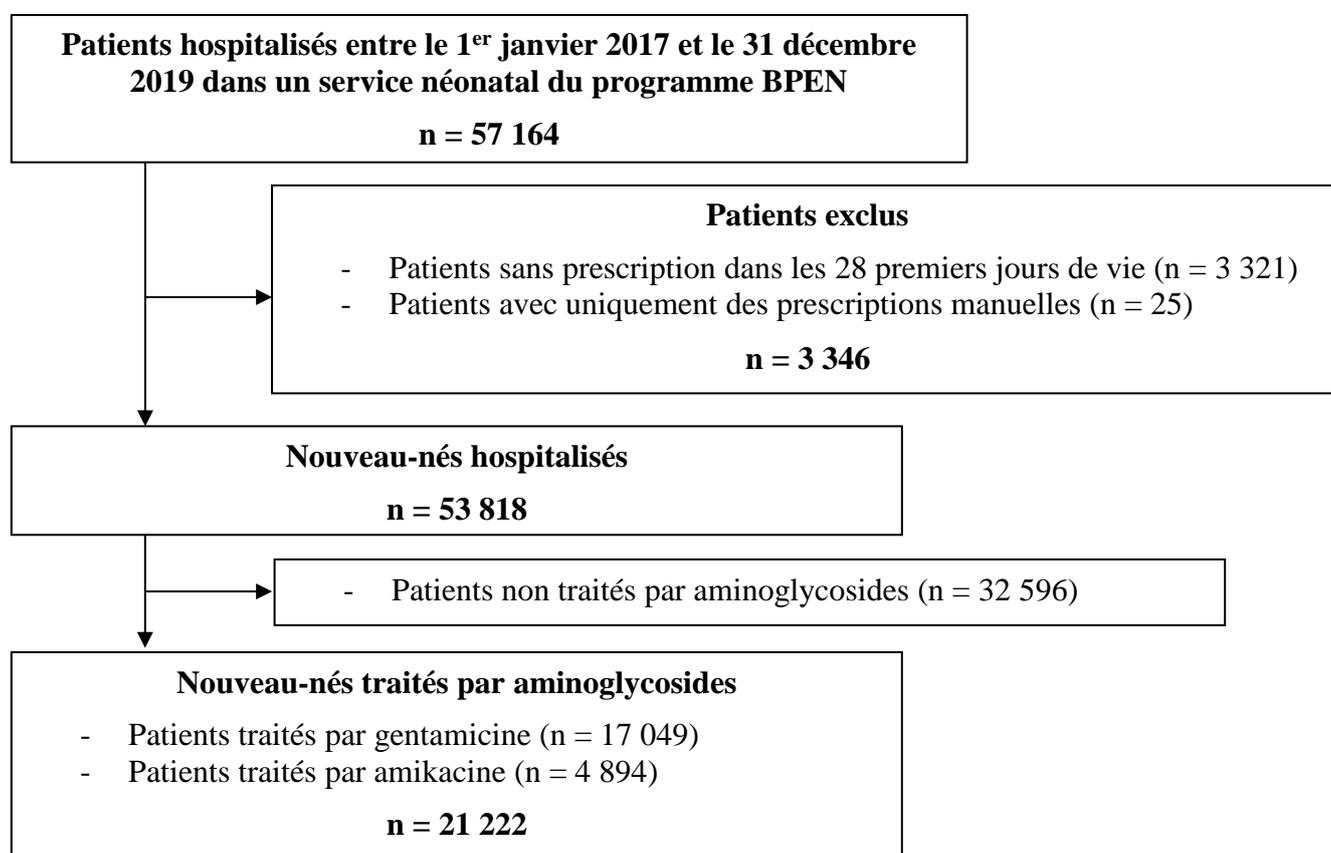


Figure 8. Sélection de la population traitée aux aminoglycosides

Parmi eux, 54,6 % étaient des garçons et l'AG médian était de 36,0 semaines (EI : 33,0 ; 39,0). La répartition de l'AG était la suivante : 4,1% à 22-26 semaines, 13,4% à 27-31 semaines, 33,7% à 32-36 semaines et 48,8% > 37 semaines. Quant au poids de naissance, la valeur médiane était de 2480 g (EI : 1780 ; 3210). Sur l'ensemble de la population, 2,7 % avaient un poids de naissance inférieur à 750 g, 4,2 % se situaient entre [750 ; 1 000[, 10,0 % entre [1 000 ; 1 500[, 15,1 % entre [1 500 ; 2 000[et 67,3 % pour les poids supérieurs à 2 000g. Le taux de mortalité

global à la sortie de l'hôpital était de 2,9 %. La durée médiane du séjour était de 8 jours (EI : 3 ; 21).

c) Caractéristiques de la prescription d'aminoglycosides

Exposition des patients aux aminoglycosides

Parmi les 53 818 nouveau-nés hospitalisés, le taux d'exposition global aux aminoglycosides était de 39,4 % ; les taux d'exposition à la GENT et à l'AMK étaient respectivement de 31,7 % et 9,1 %. Il convient de noter que 721 patients (1,3 %) ont reçu à la fois de la GENT et de l'AMK. La GENT étant prescrite en premier dans 86,8 % des cas. Uniquement 2 patients ont reçu de la tobramycine.

Exposition à la gentamicine et prescription d'amikacine

Parmi les nouveau-nés exposés à la GENT, 90,4% avaient commencé la GENT dans la première semaine de vie ; et parmi les nouveau-nés exposés à l'AMK, 77,6% avaient commencé l'AMK dans la première semaine de vie.

Le nombre moyen (\pm écart-type) de DJ du premier traitement était de 1,8 (\pm 0,7) pour la GENT et de 1,8 (\pm 0,9) pour l'AMK. Il était inversement et significativement lié à l'AG ($p < 0,0001$) pour la GENT et l'AMK : 2,1 (\pm 0,9) et 2,2 (\pm 1,1) à 22-26 semaines ; 2,0 (\pm 0,8) et 1,9 (\pm 0,9) à 27-31 semaines ; 1,8 (\pm 0,7) et 1,7 (\pm 0,7) à 32-36 semaines ; et 1,8 (\pm 0,7) et 1,7 (\pm 0,7) à terme.

La moyenne de la première DJ de GENT a augmenté avec l'AG. Il allait de 2,8 mg/kg/j (\pm 0,5) à 22-26 semaines à 3,2 mg/kg/j (\pm 0,7) à 27-31 semaines, 4,2 mg/kg/j (\pm 1,1) à 32-36 semaines, et 4,9 mg/kg/j (\pm 0,6) à >37 semaines ($p < 0,0001$). La moyenne de la première DJ de l'AMK a augmenté avec l'AG et allait de 8,9 mg/kg/j (\pm 2,4) à 22-26 semaines à 9,6 mg/kg/j (\pm 2,8) à 27-31 semaines, 13,5 mg/kg/j (\pm 4,2) à 32-36 semaines, et 16,2 mg/kg/j (\pm 3,8) à >37 semaines ($p < 0,0001$). La moyenne de la première DJ de GENT a augmenté au cours de la période d'étude, passant de 3,9 mg/kg/j (\pm 1,1) en 2017 à 4,4 mg/kg/j (\pm 1,1) en 2020 ($p < 0,0001$). Inversement, la moyenne de la première DJ d'AMK a diminué de 13,0 mg/kg/j (\pm 4,2) en 2017 à 12,3 mg/kg/j (\pm 5,1) en 2020 ($p = 0,001$).

L'intervalle de temps (IT) entre les 2 premières doses de GENT était principalement distribué en 3 valeurs durant la première semaine de vie : 49,4% à 24h, 26,4% à 36h et 22,9% à 48h. L'IT correspondant pour l'AMK était distribué en 4 valeurs : 48,0% à 24h, 4,1% à 30h, 8,5% à

36h et 37,1% à 48h. L'IT prédominant pour les traitements de GENT était de 48h pour 96,8% des 22-26 semaines et 64,7% des 27-31 semaines, 36h pour 63,2% des 32-36 semaines et 24h pour 93,5% du groupe à terme (Tableau 11).

Tableau 11. Intervalle de temps (IT) entre les doses unitaires lors de la première administration de gentamicine par âge gestationnel au cours de la première semaine de vie

	Age Gestationnel [semaines]				Total n=15 407
	[22 – 26] n=1 358	[27 – 31] n=3 251	[32 – 36] n=4 171	≥ 37 n=6 627	
Intervalle de Temps, n (%)					
24 h	39 (2.9)	52 (1.6)	1 320 (31.6)	6 196 (93.5)	7 607 (49.4)
36 h	5 (0.4)	1 041 (32.0)	2 636 (63.2)	393 (5.9)	4 075 (26.4)
48 h	1 314 (96.8)	2 103 (64.7)	83 (2.0)	32 (0.5)	3 532 (22.9)

Lorsque les traitements d'AMK sont comparés globalement aux traitements de GENT, la distribution correspondante des IT à 24 h, 36 h et 48 h montre que la moitié des nouveau-nés exposés ont reçu une DJ avec un IT à 24h. Au-delà de 24h, une tendance significative vers un IT global plus fréquent à 36 h avec la GENT (26,4% vs 8,5%) et à 48 h avec l'AMK (37,1% vs 22,9%) (Tableau 12).

Tableau 12. Intervalle de temps (IT) entre les doses unitaires lors de la première prescription d'amikacine en fonction de l'âge gestationnel pendant la première semaine de vie

	Age gestationnel [semaines]				Total n=3 799
	[22 – 26] n=449	[27 – 31] n=1 027	[32 – 36] n=1 057	≥ 37 n=1 266	
Intervalle de temps, n (%)					
24 h	1 (0.2)	16 (1.6)	556 (52.6)	1 250 (98.7)	1 823 (48.0)
30 h	0 (0.0)	37 (3.6)	120 (11.4)	0 (0.0)	157 (4.1)
36 h	2 (0.4)	239 (23.3)	80 (7.6)	1 (0.1)	322 (8.5)
48 h	397 (88.4)	712 (69.3)	297 (28.1)	5 (0.4)	1,411 (37.1)
60 h	46 (10.2)	21 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	67 (1.8)

L'augmentation de l'âge postnatal à la première prescription est également associée à une diminution significative de l'IT de la GENT chez les grands prématurés et les extrêmes prématurés, comme le montrent les tableaux 13 et 14.

Tableau 13. Répartition des intervalles de temps entre les doses de gentamicine chez 1 511 extrêmes prématurés (22-26 semaines) en fonction de l'âge postnatal

Intervalle de temps, n (%)	Age postnatal			
	1 ^{ère} semaine n=1 358	2 ^{ème} semaine n=81	3 ^{ème} semaine n=29	4 ^{ème} semaine n=43
24 h	39 (2.9)	1 (1.2)	1 (3.4)	2 (4.7)
36 h	5 (0.4)	14 (17.3)	8 (27.6)	15 (34.9)
48 h	1 314 (96.8)	66 (81.5)	20 (69.0)	26 (60.5)

Tableau 14. Répartition des intervalles de temps entre les doses de gentamicine chez 3 641 grands prématurés (27-31 semaines) en fonction de l'âge postnatal

Intervalle de temps, n (%)	Age postnatal			
	1 ^{ère} semaine n=3 251	2 ^{ème} semaine n=228	3 ^{ème} semaine n=99	4 ^{ème} semaine n=63
24 h	52 (1.6)	45 (19.7)	25 (25.3)	31 (49.2)
36 h	1 041 (32.0)	95 (41.7)	37 (37.4)	16 (25.4)
48 h	2 103 (64.7)	84 (36.8)	36 (36.4)	16 (25.4)

L'augmentation de l'âge postnatal à la première prescription est également associée à une diminution significative de l'IT de l'AMK chez les grands et les extrêmes prématurés, comme le montrent les tableaux (Annexe 10 et Annexe 11) des documents complémentaires.

La question du surdosage et du sous-dosage des aminoglycosides

Par rapport aux références bibliographiques réalisées (Annexe 8 et 9), les taux de nouveau-nés exposés à un surdosage et à un sous-dosage étaient respectivement de 1,5 % et 2,7 % pour GENT et de 0,3 % et 1,0 % pour AMK. Les taux de surdosage chez les nouveau-nés traités par la GENT ont diminué significativement au cours des 4 années de l'étude : 2,3% en 2017, 1,3% en 2018 et 2019, 1,1% en 2020 ($p < 0,0001$). Par catégorie d'AG, la diminution était significative entre 2017 et 2020 à 27-31 semaines (de 4,0 % à 1,9 % ; $p = 0,04$) ; et également, à 32-36 semaines (de 3,2 % à 0,9 % ; $p < 0,0001$). De même, pour le sous-dosage en GENT, le taux d'exposition a diminué de 3,2% en 2017 à 2,3% en 2020 ($p = 0,02$). À l'inverse, l'exposition au sous-dosage et au surdosage d'AMK n'a pas changé sur la période de 4 ans, quelle que soit la catégorie d'AG.

Les taux de surdosage et de sous-dosage dans chaque SNMT3 sont illustrés dans les figures 9 et 10. Il est à noter que selon les hôpitaux, le taux global de surdosage variait de 0 à 3,9% pour la GENT (figure 9) et de 0 à 7,1% pour l'AMK (figure 10).

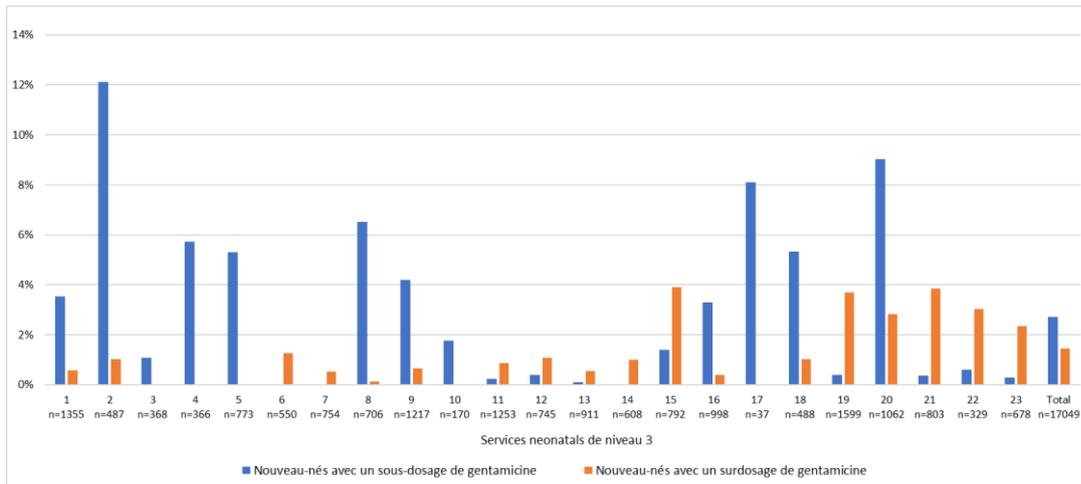


Figure 9. Proportions de nouveau-nés ayant reçu au moins une prescription de gentamicine surdosée ou sous-dosée dans les 23 services néonataux de maternités de type III

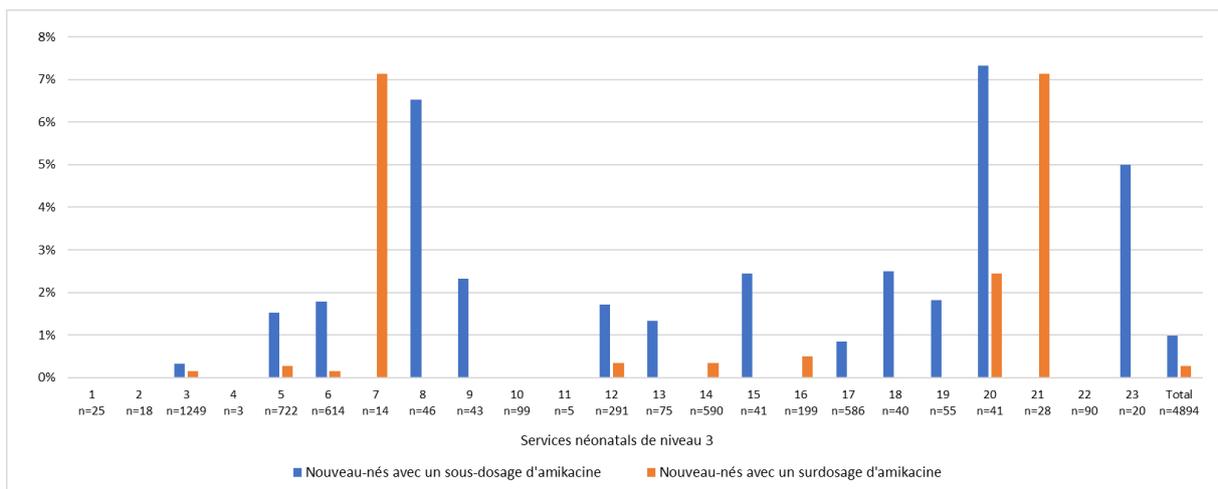


Figure 10. Proportions de nouveau-nés ayant reçu au moins une prescription d'amikacine surdosée ou sous-dosée dans les 23 services néonataux de maternités de type III

L'analyse bivariée a identifié plusieurs facteurs associés au surdosage en GENT (tableau 15). En analyse multivariée, les facteurs significativement associés au surdosage en GENT sont l'année d'admission, la prématurité, la durée du séjour et plus de 2 DJ administrés dans un traitement. Ces facteurs offrent une précision satisfaisante avec une AUC (aire sous la courbe) de 0,75 (Annexe 11).

Tableau 15. Analyse bivariée des caractéristiques des patients en fonction du surdosage de gentamicine

	Nouveau-nés avec au moins un surdosage de gentamicine		p-value
	Non n = 16 800	Oui n = 249	
Année d'admission, n (%)			<0.0001
2017	3 673 (21.9)	87 (34.9)	
2018	4 448 (26.5)	58 (23.3)	
2019	4 409 (26.2)	56 (22.5)	
2020	4 270 (25.4)	48 (19.3)	
Masculin, n (%)	9 706 (57.8)	141 (56.6)	0.72
Poids de naissance (g), moyenne (ET)	2 366.4 (1 053.5)	1 688.2 (804.0)	<0.0001
Z-score du poids de naissance, moyenne (ET)	-0.2 (1.0)	-0.2 (0.9)	0.61
Retard de croissance intra-utérin (Z-score du poids de naissance < -1.28), n (%)	2 159 (12.9)	23 (9.2)	0.09
Age gestationnel (semaines), n (%)			<0.0001
[22; 26]	1 484 (8.8)	27 (10.8)	
[27; 31]	3 535 (21.0)	106 (42.6)	
[32; 36]	4 394 (26.2)	81 (32.5)	
≥ 37	7 387 (44.0)	35 (14.1)	
Durée estimée du séjour (jours), moyenne (ET)	25.6 (33.5)	42.9 (37.1)	<0.0001
Patient exposé à l'amikacine durant l'hospitalisation, n (%)	707 (4.2)	14 (5.6)	0.27
Nouveau-nés avec au moins un sous-dosage d'amikacine, n (%)	12 (0.1)	0 (0.0)	0.99
Prescriptions journalières de gentamicine, n (%)			<0.0001
[1; 2]	13 498 (80.3)	150 (60.2)	
[3; 4]	2 627 (15.6)	55 (22.1)	
≥ 5	675 (4.0)	44 (17.7)	
Age Postnatal à la première prescription de gentamicine, moyenne (ET)	1.9 (4.6)	3.0 (6.3)	0.07

4. Discussion

Il faut noter que la prescription via un CPOE/CDS identique dans toutes les unités de néonatalogie de cette étude simplifie l'évaluation de la prescription au sein de chaque unité puisqu'une base thérapeutique commune est initialement mise en place dans chaque USIN. Cependant, et pour rappel, cette base thérapeutique peut être modifiée localement (doses unitaires et temps inter-doses) ce qui peut expliquer certaines variations inter-USIN dans cette étude. Ces variations pourraient également refléter les variations observées entre les différentes recommandations des manuels et guides de la littérature (Liem et al., 2018).

L'utilisation de ce système CPOE/CDS rend également la prescription plus sûre, comme l'a démontré l'examen de tous les systèmes de commande électronique avec ou sans soutien cognitif (Alghamdi et al., 2019 ; Koeck et al., 2021 ; Allegaert et al., 2018). Le LAP aide ainsi

le prescripteur en fournissant automatiquement tous les paramètres de la prescription (DU, IT, voie, surveillance, préparation, administration). Des alertes sont également existantes si des contre-indications ou des doses trop élevées ou trop faibles sont souhaitées par le prescripteur. Un référentiel des médicaments est également disponible pour établir une prescription conforme aux données scientifiques, même si la plupart des prescriptions de médicaments sont effectuées hors AMM. Dans un avenir proche, de nouvelles méthodes basées sur le micro-prélèvement, des échantillons non invasifs devraient permettre de surmonter les difficultés cliniques actuelles pour améliorer la prescription antibiotique en particulier pour les aminoglycosides.

Cette étude s'est penchée sur la prescription des aminosides dans 23 services de réanimation néonatale, à savoir environ 53000 nouveau-nés, sur une période de 4 ans (2017-2020). Le taux d'exposition global était de 31,7% pour la GENT. Il était bien inférieur pour l'AMK (9,1%).

Le logiciel CPOE/CDS utilisé a permis de réaliser la prescription de l'ensemble des médicaments, une collecte de l'ensemble des prescriptions et un benchmarking annuel de la prescription des antibiotiques. Dans ces conditions, nous avons observé une réduction dans le sous et surdosage de la GENT (respectivement 53% et 28%) alors que les taux concernant l'AMK n'ont pas varié.

Paradoxalement, la dose Moyenne de GENT a augmenté durant cette période de 4 ans (2017-2020). A l'inverse, celle de l'AMK a diminué de manière significative sur ce même intervalle. Ainsi, les évolutions sur la dose quotidienne d'aminosides n'ont pas permis de prédire les variations de sous ou surdosage. En effet, le surdosage en GENT s'est révélé être un phénomène non uniforme, mais fortement dépendant de l'AG. Nous l'avons principalement retrouvé pour les nouveau-nés entre 27 et 31 semaines d'AG puis pour les 32 à 36 semaines (respectivement 4,0 et 3,2% en 2017). 4 ans plus tard, l'incidence du surdosage de GENT dans ces deux populations de prématurés avait chuté à respectivement 1,9% et 0,9%. Une vue d'ensemble se dégage donc de cette étude : si la dose quotidienne des aminosides est l'élément clé pour les études de benchmarking ou les ASP, d'autres données (IT, DU, durée du traitement) sont nécessaires.

Ces résultats sur la prescription de GENT et d'AMK sont en accord avec une récente étude européenne sur les protocoles d'antibiothérapie utilisés dans 271 services de néonatalogie (Garrido et al., 2021). Ces protocoles étaient en relation avec les infections précoces ou tardives du nouveau-né, ainsi que sur l'entérococolite nécrosante. GENT et AMK étaient les aminosides prescrits dans 98% de ces protocoles, la tobramycine (Garrido et al., 2021) complétant les 2% à l'instar de notre étude.

De façon plus générale, la position de médicament de première intention de la GENT est largement reconnue, mais le rang de l'AMK varie selon les études. Une étude américaine récente par Stark et al. décrit une cohorte d'environ 800000 nouveau-nés répartis dans 363 services de réanimation néonatale au sein du Pediatrix Medical Group ; La GENT y arrive en seconde position des médicaments les plus prescrits dans la période 2010-2018, la tobramycine en 27ème position et l'AMK en 70ème.

Globalement, les résultats issus de la littérature ainsi que les nôtres montrent que les néonatalogues choisissent majoritairement la GENT, choix renforcé dans les infections néonatales précoces (Garrido et al., 2021).

Il est intéressant de souligner que le but de l'ASP est habituellement de réduire l'initialisation et la durée des traitements antibiotiques dans les réanimations néonatales en comparant leurs taux d'exposition en intra et en inter-service. En 2015, une forte variabilité dans les taux d'exposition aux antibiotiques était montrée par Schulman et al. qui ont montré qu'au sein de 127 services de réanimation néonatale de Californie, ces taux d'exposition variaient entre 2,4% et 97,1%. Ce taux était indépendant de la confirmation de l'infection, de la présence d'une entérococolite nécrosante, du nombre d'opérations chirurgicales réalisées ou de la mortalité.

A l'inverse, une ASP incluant 89 services de réanimation néonatale européens a observé que la GENT et l'AMK étaient les aminosides les plus fréquemment prescrits avec peu de variabilité de doses comparées aux recommandations de la BNFc et Neofax (Metsvaht et al., 2015). Une étude de la prévalence des antibiotiques chez les nouveau-nés hospitalisés australiens a récemment montré que l'antibiotique le plus prescrit était également la GENT avec une dose

médiane de 5 mg/kg/jour (IQR : 4;5) (Stark et al., 2021). Même si les apports des ASP sont largement reconnus, une diminution de 34% (de 16,7% à 12,1%) a été retrouvée le jour de l'audit réalisé par le Vermont Oxford Network qui incluait 146 services de niveaux 3 participant à une étude en ligne d'amélioration collaboratif des pratiques (McMullan et al.,2021).

Les résultats de cette étude suggèrent que le taux habituel d'exposition aux aminosides dans les services de réanimation néonatale n'est pas suffisant pour estimer de façon pertinente les recommandations d'utilisation. Le dosage est l'élément clé permettant d'étudier la prescription des aminosides. La dose quotidienne est un bon indicateur dans les services de réanimation adultes, et a également été utilisé dans les services de réanimation néonatale. Il est calculé à partir de la DU et de l'IT, mais ne représente pas, de facto, la cible de la prescription.

En effet, le prescripteur vise à obtenir une DU approprié afin d'atteindre un ratio pic/efficacité optimal, et un IT permettant à la fois d'éviter une toxicité mais également de maintenir un effet thérapeutique optimal. Les résultats d'analyses biologiques permettant de mesurer les pics et concentrations sont intéressantes pour une adaptation fine de la posologie. Cependant, la disponibilité, le coût, la douleur engendré et le besoin de ne pas prélever trop de sang aux patients limitent leur utilisation dans les services de réanimation néonatale.

Environ un tiers des nouveau-nés traités par GENT ont fait l'objet d'une surveillance des taux sanguins dans une étude récente (Garrido et al.,2021). La DU et surtout l'IT sont fortement liés à l'AG et l'APN. Notre étude montre ici à quel point ce constat se vérifie. Même si les nouveau-nés à terme requerraient habituellement une DU d'aminoside par jour durant leurs premiers jours de vie, l'IT était élargi à 36 ou 48h chez les prématurés de terme le plus faible et encore plus chez certains nourrissons. Il est important d'insister sur le fait qu'un IT à 24h était également la première prescription de GENT chez 3,85% des nouveau-nés d'AG inférieur à 32 semaines, alors que la recommandation est de 48h chez ces patients. De plus, ces données montrent que la comparaison inter-centre devrait associer DD, DU et IT et pousser l'analyse des résultats aberrants.

Il faut noter ici que la prescription via un CPOE/CDS dans toutes les réanimations néonatales impliquées dans cette étude facilite le principe d'une base de prescription commune mais adaptée à chaque service (DU et IT). Cela peut être une explication pour certaines variations inter-centres rencontrées dans cette étude. Ces variations pourraient également être le reflet des différences existantes entre les différences sources de recommandation dans la littérature (Liem et al.,2018).

L'utilisation d'un logiciel de CPOE/CDS a été démontrée comme permettant de sécuriser la prescription dans une revue récente de tous les logiciels d'aide à la prescription soutenus ou non par une base de recommandation (Alghamdi et al.,2018 ; Koeck et al.,2021 ; Allegaert et al.,2018). Ces recommandations aident le prescripteur en lui fournissant automatiquement l'ensemble des paramètres de sa prescription (DU, IT, voie d'administration, surveillances conseillées, modalités de préparation et d'administration). Des alertes sont nécessaires afin de préciser qu'une dose trop forte ou trop faible aura été prescrite. Elles doivent également indiquer une contre-indication à l'utilisation d'un médicament dans un contexte donné. Un thésaurus est également nécessaire pour faire concorder la prescription avec les dernières recommandations données dans la littérature, même si ces prescriptions sont majoritairement réalisées hors AMM. Dans un futur proche, de nouvelles méthodes basées sur des prélèvements non invasifs de très faibles volumes de sang devrait permettre de surmonter les difficultés rencontrées actuellement dans l'optimisation du dosage des aminosides.

Par essence, cette étude rétrospective souffre de limites qui lui sont pour partie spécifiques. Le thésaurus ne donne pas de recommandations sur la surveillance des niveaux sanguins d'aminosides, ni sur leur néphrotoxicité. Il était entendu que la variation dans les pratiques locales ou dans certaines normes (par exemple, l'insuffisance rénale du nouveau-né) allait créer un environnement non uniforme sans bénéfice clair dans l'étape de benchmarking. La variabilité est élevée entre les recommandations dans la littérature aussi bien que dans les services. Ceci se révèle un argument fort pour étendre les études de benchmarking et d'identifier ainsi les pratiques permettant d'obtenir une efficacité thérapeutique optimale.

5. Conclusion

Bien que cette étude ne soit pas contrôlée, son exhaustivité en termes de nombre de patients traités et également en termes de variables de prescription permet de constater que l'utilisation

d'un CPOE/CDS est associée à une faible présence de sous- et surdosage des aminoglycosides les plus prescrits.

Nous avons également montré la quasi-absence de surdosages majeurs pour les aminoglycosides prescrits à environ 21 000 nouveau-nés, dont la moitié était prématurée et un quart était extrêmement prématuré.

Enfin, malgré les recommandations et guides de prescription dans le LAP Logipren[®], on rappelle que le prescripteur était libre de sa prescription

6. Valorisation de l'étude

Cet article est en cours de révision dans la revue Antibiotics.

CONCLUSION DE LA THESE ET PERSPECTIVES

L'objectif de juste prescription en néonatalogie est un enjeu majeur partagé par l'ensemble des prescripteurs. S'il est connu et accepté que la majorité des médicaments prescrits le sont hors AMM, nous avons malgré tout choisi, pour ce travail de thèse, de vérifier ce postulat de base dans une première publication. L'objectif était alors de réaliser un état des lieux de l'ensemble des prescriptions sur une large cohorte en observant les DCI médicamenteuses prescrites et la présence ou non d'AMM correspondante pour le nouveau-né sur 2 années consécutives. Les résultats correspondaient à ceux attendus, notamment en ce qui concerne la plus forte exposition pour les patients de plus petits âges gestationnels.

La large population de nouveau-nés étudiés au cours de cette première publication (plus de 27 000), et plus largement au cours de cette thèse, ont tous en commun d'avoir reçu des prescriptions portées par un CPOE commun Logipren[®]. L'utilisation de ce LAP a ainsi permis l'accumulation de données de prescriptions d'un large effectif de patients pour donner une vision globale pertinente de la réalité des prescriptions des services néonataux français.

En effet, sans AMM précise et faute d'études cliniques suffisantes, les prescripteurs ne peuvent aujourd'hui s'appuyer que sur les recommandations nationales et internationales pour réaliser leurs prescriptions quotidiennes. Bénéficier des résultats d'études de grandes envergures est donc un réel atout pour faire le point sur les prescriptions dans les SNMT3 dans le but d'homogénéiser et d'améliorer les prescriptions. De manière générale, pour répondre aux problématiques de santé via les études publiées, l'idéal est de pouvoir s'appuyer sur de grands effectifs : beaucoup de services néonataux inclus sur de longues périodes. Mais, faute de moyens, la plupart des études proposent plutôt : beaucoup de services et de patients sur une durée courte (mise en place des ASP) ou peu de services sur des durées prolongées. La grande cohorte de patients étudiée ici permet ainsi à la fois de faire un état des lieux général pertinent sur 2 ans mais aussi d'envisager d'autres études plus ciblées.

C'est dans cette optique que nous avons fait le choix de nous pencher sur la problématique des antibiotiques. Même s'il s'agit de la classe médicamenteuse la plus prescrite il existe encore une très grande variabilité de prescription au sein de cette classe médicamenteuse.

Dans la seconde publication une nouvelle notion a été introduite : celle de la mise en place d'un évènement clef, un benchmarking « partagé ». En effet, depuis 2017, le Comité Scientifique

Logipren® réunit les représentants (médecins et pharmaciens référents du paramétrage du LAP) de chaque site utilisateur pour partager, lors d'une journée, différents indicateurs de la prescription des antibiotiques et antifongiques. Une comparaison de chaque site anonyme est ainsi réalisée et discutée en séance. Ce comité permet ainsi de faire le point sur les différences de pratiques (par exemple le pourcentage de trithérapie antibiotiques sur les 48 premières heures de vie) pour analyser et comprendre la variabilité de prescription entre les services. A l'issue de cette journée, ils sont libres d'adapter leur thésaurus local s'ils le souhaitent. Ainsi, comme exposé dans la seconde publication, une diminution de l'exposition aux antibiotiques est observée. Par conséquent, on peut supposer que le benchmarking « partagé » est un des facteurs de cette diminution de l'exposition aux antibiotiques.

Un des enjeux de ce travail est ainsi suggéré : promouvoir cette pratique de benchmarking rendue possible grâce à BPEN et au CPOE Logipren® installés dans les SNMT3 en incitant les utilisateurs du LAP à réaliser d'autres études ciblées à partir de la large cohorte de patients disponible. La communauté médicale pourra ainsi continuer de se questionner sur les pratiques de prescription, les impacts potentiels, se remettre en question mais aussi remettre en question les recommandations nationales et internationales à leur disposition pour atteindre la « juste prescription ».

C'est pourquoi nous avons choisi, pour le troisième article de nous pencher sur la « juste prescription », c'est-à-dire celle correspondant aux recommandations, comprise entre le sous-dosage et le surdosage. Car, si le sous dosage induit à minima une inefficacité de traitement, il peut aussi être une des raisons de l'aggravation de l'état de santé du patient pouvant conduire au décès. Le surdosage, quant à lui, que ce soit en durée de traitement ou en dose unitaire, est également redouté pour toutes les raisons bien connues de toxicité pour le patient, d'augmentation de comorbidités, ... Dans les deux cas, un mauvais dosage augmentera le risque de résistances aux traitements antibiotiques, une des problématiques majeures de santé publique actuelle.

En effet, il était important de voir si l'utilisation d'un CPOE permettait de réduire la présence de sous- et de surdosage. Pour rappel, le prescripteur est libre et autonome dans sa prescription. Il peut donc faire le choix, sans blocage, de ne pas suivre les recommandations. La troisième publication a ainsi permis de montrer qu'une variabilité existait toujours mais qu'elle était réduite (en intensité) puisque on observait, malgré cette liberté de prescription, une disparition des erreurs médicamenteuses majeures (+100% ou -100% de la dose recommandée).

A la suite de ces travaux, de nouvelles pistes de réflexions ont déjà été envisagées afin d'optimiser les prescriptions dans ces services :

- Réaliser les mêmes analyses de sous et de surdosage pour d'autres antibiotiques : le cefotaxime, l'amoxicilline et la vancomycine sont notamment les 3 autres antibiotiques les plus prescrits en néonatalogie
- Analyser les informations d'administration et les données cliniques des patients en parallèle des prochaines études menées
- Analyser le taux d'erreur de prescriptions médicamenteuses des SNMT3 équipés d'un CPOE lorsque celui-ci n'est plus accessible (problème technique et informatique).
- Observer les thésaurus locaux c'est-à-dire les recommandations paramétrées par défaut dans chaque centre à partir du thésaurus de référence initial. Ont-ils beaucoup évolué ? Sortent-ils des recommandations nationales et internationales ? Quels sont les changements effectués et pourquoi ? Problématique de matériel, de disponibilité de spécialités pharmaceutiques manquantes ?...

Enfin, si les recommandations nationales et internationales proposent systématiquement des doses fixes selon le poids de prescription, l'AG, l'APN et l'APM, l'ensemble des prescripteurs s'accordent à penser que la meilleure prise en charge sera celle qui permettra de prendre en compte le patient de façon individuelle, c'est-à-dire celle qui sera en mesure de s'adapter aux caractéristiques physiques et physiologiques de chaque patient. Cette individualisation de la prescription s'appuierait ainsi sur des algorithmes prenant en compte le dosage sanguin de concentration des médicaments et la variabilité du métabolisme des médicaments chez le nouveau-né en fonction de la maturité de ses organes, son AG, son APN, ses pathologies ...

BIBLIOGRAPHIE

Akinboyo IC, Gerber JS. (2020). Principles, policy and practice of antibiotic stewardship. *Semin Perinatol.* 2020 Dec;44(8):151324. doi: 10.1016/j.semperi.2020.151324

Alexander VN, Northrup V, and Bizzarro MJ. (2011). Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr.* 159, 392–397. doi:10.1016/j.jpeds.2011.02.035

Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Ashcroft DM. (2019). Prevalence and Nature of Medication Errors and Preventable Adverse Drug Events in Paediatric and Neonatal Intensive Care Settings: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2019;42(12):1423-1436. doi:10.1007/s40264-019-00856-9

Allegaert K. (2018). Rational Use of Medicines in Neonates: Current Observations, Areas for Research and Perspectives. *Healthcare (Basel).* 2018 Sep 14;6(3):115. doi: 10.3390/healthcare6030115

Allegaert K, Simons S, Van Den Anker J. (2019). Research on medication use in the neonatal intensive care unit. *Expert review of clinical pharmacology.* 2019; 12(4):343–53. doi:10.1080/17512433.2019.1580569

Allegaert K, Smits A, van Donge T, van den Anker J, Sarafidis K, Levtchenko E, Mekahli D. (2020). Renal Precision Medicine in Neonates and Acute Kidney Injury: How to Convert a Cloud of Creatinine Observations to Support Clinical Decisions. *Front Pediatr.* 2020 Jul 28;8:366. doi: 10.3389/fped.2020.00366

Anatomical therapeutic chemical (ATC) classification. https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_atc/en/

Ancel PY, Goffinet F, Group E-W, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. (2015). Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(3):230–8. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3351

Benjamin, DK, Hudak ML, Duara S, Randolph DA, Bidegain M, Mundakel GT et al. (2014). Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. *J. Am. Med. Assoc.* 311, 1742–1749. doi:10.1001/jama.2014.2624

Bizzarro MJ. (2018). Avoiding unnecessary antibiotic exposure in premature infants: understanding when (not) to start and when to stop. *JAMA Netw. Open.* 1, e180165. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0165

Cailles, B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattanayak S, Greenough A, Matthes, J et al. (2018). Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 103, F547–F553. doi:10.1136/archdischild-2017-313203

Cantey JB, Pyle AK, Wozniak PS, Hynan LS, Sanchez PJ. (2018) Early antibiotic exposure and adverse outcomes in preterm, very low birth weight infants. *The Journal of pediatrics.* 2018; 203:62–7. doi:10.1016/j.jpeds.2018.07.036

Cantey JB, Wozniak PS, Pruszynski JE, Sanchez PJ. (2016). Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1178–84. doi:10.1016/S1473-3099(16)30205-5

CDC (2021). Antimicrobial use and resistance (AUR) module. Available at: <https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/11pscAURcurrent.pdf> (Accessed December 24, 2020).

Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. (2006). Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics.* 2006; 117(6):1979–87. doi:10.1542/peds.2005-1707

CNIL (2018). Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Available at: <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-003-recherches-dans-le-domaine-dela-sante-sans-recueil-du-consentement> (Accessed December 24, 2020).

Cotten, CM. (2016). Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr. Opin. Pediatr.* 28, 141–149. doi:10.1097/MOP.0000000000000338

Dai D, Feinstein JA, Morrison W, Zuppa AF, Feudtner C. (2016). Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions Among Pediatric Patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* 2016; 17(5):e218–28. doi: 10.1097/PCC.0000000000000684.

De Lima Costa HTM, Costa TX, Martins RR, Oliveira AG. (2018). Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care. *PLOS ONE.* 2018; 13(9):e0204427. doi:10.1371/journal.pone.0204427

De Souza AS Jr., Dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Vieira MG, Coelho HLL. (2016). Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC pediatrics.* 2016; 16:13. doi:10.1186/s12887-016-0551-8

Devin J, Cleary BJ, Cullinan S. (2020). The impact of health information technology on prescribing errors in hospitals: a systematic review and behaviour change technique analysis. *Syst Rev.* 2020;9(1):275. Published 2020 Dec 3. doi:10.1186/s13643-020-01510-7

Donà D, Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T et al. (2020). Correction to: implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob. Resist. Infect. Contr.* 9, 59. doi:10.1186/s13756-019-0659-3

Esaiassen E, Hjerde E, Cavanagh JP, Pedersen T, Andresen JH, Rettedal SI et al. (2018). Effects of probiotic supplementation on the gut microbiota and antibiotic resistome development in preterm infants. *Front. Pediatr.* 6, 347. doi:10.3389/fped.2018.00347

Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. (2012). Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers: pediatric pharmacovigilance between present and future. *Expert opinion on drug safety.* 2012; 11(1):95–105. doi:10.1517/14740338.2011.584531

Fanaroff AA, Fanaroff JM. (2020). Advances in Neonatal Infections. *Am J Perinatol.* 2020 Sep;37(S 02):S5-S9. doi: 10.1055/s-0040-1715584

Firestein, MR, Myers MM, Austin J, Stark I, Barone JL, Ludwig RJ et al. (2019). Perinatal antibiotics alter preterm infant EEG and neurobehavior in the Family Nurture Intervention trial. *Dev. Psychobiol.* 61, 661–669. doi:10.1002/dev.21820

Flint RB, van Beek F, Andriessen P, Zimmermann LJ, Liem KD, Reiss IK, et al. (2018). Large differences in neonatal drug use between NICUs are common practice: time for consensus? *British journal of clinical pharmacology.* 2018; 84(6):1313–23. doi:10.1111/bcp.13563

Fjalstad JW, Esaiassen E, Juvet LK, van den Anker JN and Klingenberg C. (2018). Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 569–580. doi:10.1093/jac/dkx426

Flannery DD, and Puopolo KM. (2018). Neonatal antibiotic use: how much is too much? *Pediatrics.* 142. doi:10.1542/peds.2018-1942

Garrido F, Allegaert K, Arribas C, Villamor E, Raffaelli G, Paniagua M, Cavallaro G, on behalf of European Antibiotics Study Group. (2021). Variations in Antibiotic Use and Sepsis Management in Neonatal Intensive Care Units: A European Survey. *Antibiotics* 2021, 10, 1046. doi:10.3390/antibiotics10091046

Gerber JS, Hersh AL, Kronman MP, Newland JG, Ross RK, and Metjian TA. (2017). Development and application of an antibiotic spectrum index for benchmarking antibiotic selection patterns across hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 38, 993–997. doi:10.1017/ice.2017.94

Girardi A, Galletti S, Raschi E, Koci A, Poluzzi E, Faldella G, et al. (2017). Pattern of drug use among preterm neonates: results from an Italian neonatal intensive care unit. *Italian journal of pediatrics.* 2017; 43(1):37–46. doi:10.1186/s13052-017-0354-z

Gouyon B, Iacobelli S, Saliba E, Quantin C, Pignolet A, Jacqz-Aigrain E, et al. (2017). A Computer Prescribing Order Entry-Clinical Decision Support system designed for neonatal care: results of the ‘preselected prescription’ concept at the bedside. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics.* 2017; 42(1):64–8. doi:org/10.1111/jcpt.12474

Gouyon, B, Martin-Mons S, Iacobelli S, Razafimahefa H, Kermorvant-Duchemin E, Brat R et al. (2019). Characteristics of prescription in 29 Level 3 Neonatal Wards over a 2-year period (2017-2018). An inventory for future research. *PLOS ONE.* 14, e0222667. doi:10.1371/journal.pone.0222667

Guidance on INN. 2017. <https://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/en/>

Haute Autorité de Santé (2017). Prise en charge du nouveau-né à risque d’infection néonatale bactérienne précoce (>34 SA). Available at: https://www.sfpediatric.com/sites/www.sfpediatric.com/files/documents/label_has_recommandations_inbp.09.2017.pdf (Accessed October 13 2017).

Ho T, Buus-Frank ME, Edwards EM, Morrow KA, Ferrelli K, Srinivasan A et al. (2018). Adherence of newborn-specific antibiotic stewardship programs to CDC recommendations. *Pediatrics.* 142, e20174322. doi:10.1542/peds.2017-4322

Horri J, Cransac A, Quantin C, Abrahamowicz M, Ferdynus C, Sgro C, et al. (2014). Frequency of dosage prescribing medication errors associated with manual prescriptions for very preterm infants. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics.* 2014; 39(6):637–41. doi:10.1111/jcpt.12194

- Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin DK Jr, Smith PB. (2014). Medication use in the neonatal intensive care unit. *American journal of perinatology*. 2014; 31(9):811–22. doi:10.1055/s-0033-1361933
- Jain S, Saini SS, Chawla D, Kumar P, Dhir S. (2014). Off-label use of drugs in neonatal intensive care units. *Indian pediatrics*. 2014; 51(8):644–6. doi: 10.1007/s13312-014-0468-y
- Kieran EA, O’Callaghan N, O’Donnell CP. (2014). Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta paediatrica*. 2014; 103(4):e139–42. doi:10.1111/apa.12541
- Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, Maier RF, Stocker M. (2018) Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis - At the Crossroad Between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship. *Front Pediatr*. 2018 Oct 9;6:285. doi: 10.3389/fped.2018.00285
- Koeck JA, Young NJ, Kontny U, Orlikowsky T, Bassler D, Eisert A. (2021). Interventions to Reduce Medication Dispensing, Administration, and Monitoring Errors in Pediatric Professional Healthcare Settings: A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2021 May 26;9:633064. doi: 10.3389/fped.2021.633064
- Kopsidas I, Tsopela GC, Molocha NM, Bouza E, Chorafa E, Chorianopoulou E, Giapros V et al. (2021). Reducing Duration of Antibiotic Use for Presumed Neonatal Early-Onset Sepsis in Greek NICUs. A “Low-Hanging Fruit” Approach. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Mar; 10(3): 275. doi: 10.3390/antibiotics10030275
- Krzyzaniak N, Pawlowska I, Bajorek B. (2016). Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2016; 41(6):612–20. doi:10.1111/jcpt.12440
- Krzyzaniak N, Bajorek B. (2016). Medication safety in neonatal care: a review of medication errors among neonates. *Therapeutic advances in drug safety*. 2016; 7(3):102–19. doi:10.1177/2042098616642231
- Ku LC, Zimmerman K, Benjamin DK, Clark RH, Hornik CP, Smith PB. (2017). Safety of Enalapril in infants admitted to the neonatal intensive care unit. *Pediatric cardiology*. 2017; 38(1):155–61. doi:10.1007/s00246-016-1496-2
- Laforgia N, Nuccio MM, Schettini F, Dell’Aera M, Gasbarro AR, Dell’Erba A, et al. (2014). Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. 2014; 56(1):57–9. doi:10.1111/ped.12190
- Lahart AC, McPherson CC, Gerber JS, Warner BB, Lee BR, and Newland JG. (2019). Application of an antibiotic spectrum index in the neonatal intensive care unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 40, 1181–1183. doi:10.1017/ice.2019.221
- Laughon MM, Avant D, Tripathi N, Hornik CP, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, et al. (2013). Drug labeling and exposure in neonates. *JAMA pediatrics*. 2014; 168(2):130–6. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.4208
- Lee KR, Bagga B, and Arnold SR. (2016). Reduction of broad-spectrum antimicrobial use in a tertiary children’s hospital post antimicrobial stewardship program guideline implementation. *Pediatr. Crit. Care Med*. 17,187–193. doi:10.1097/PCC.0000000000000615

Lee JL, Redzuan AM, Shah NM. (2013). Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *International journal of clinical pharmacy*. 2013; 35(6):1025–9. doi:10.1007/s11096-013-9846-0

Legifrance.

JORF

N°0160.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=4941B11FB7C531>

A046EC7E6199A84A60.tplgfr24s_1?cidTexte=JORFTEXT000037187443&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000037186583

Leroux S, Zhao W, Bétrémieux P, Pladys P, Saliba E, Jacqz-Aigrain E et al. (2015). Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics in neonates should be evidence-based: a French national survey. *Arch. Dis. Child*. 100, 394–398. doi:10.1136/archdischild-2014-306873

Lestner JM, Versporten A, Doerholt K, Warris A, Roilides E, Sharland M, Bielicki J, Goossens H, ARPEC Project Group (2015). Systemic antifungal prescribing in neonates and children: outcomes from the Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) Study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Feb;59(2):782-9. doi: 10.1128/AAC.04109-14

Liem TBY, Slob EMA, Termote JUM, Wolfs TFW, Egberts ACG, Rademaker CMA. (2018). Comparison of antibiotic dosing recommendations for neonatal sepsis from established reference sources. *Int J Clin Pharm*. 2018 Apr;40(2):436-443. doi: 10.1007/s11096-018-0589-9

Lu C, Liu Q, Yuan H, Wang L. (2019). Implementation of the smart use of antibiotics program to reduce unnecessary antibiotic use in a neonatal ICU: a prospective interrupted time-series study in a developing country. *Crit Care Med*. 2019 Jan;47(1):e1–7. doi:10.1097/CCM.00000000000003463

McMullan BJ, Mahony M, Java L et al. (2021). Improving intravenous-to-oral antibiotic switch in children: a team-based audit and implementation approach. *BMJ Open Qual*. 2021;10(1):e001120. doi:10.1136/bmjopen-2020-001120

Mesek I, Nellis G, Lass J, Metsvaht T, Varendi H, Visk H et al. (2018). Drug prescription pattern in European neonatal units. *Int J Clin Pharm*. 2019 Dec;41(6):1578-1591. doi:10.1007/s11096-019-00923-2

Metsvaht T, Nellis G, Varendi H et al. (2015). High variability in the dosing of commonly used antibiotics revealed by a Europe-wide point prevalence study: implications for research and dissemination. *BMC Pediatr*. 2015;15:41. Published 2015 Apr 16. doi:10.1186/s12887-015-0359-y

Mukhopadhyay S. (2020). Antibiotic stewardship in neonates and in neonatal intensive care units. *Semin Perinatol*. 2020 Dec;44(8):151321. doi: 10.1016/j.semperi.2020.151321

N'guyen MR, Mosel C, Grzeskowiak LE. (2018). Interventions to reduce medication errors in neonatal care: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf*. 2018 Feb;9(2):123-155. doi: 10.1177/2042098617748868

Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W. (2010). Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2010; 66(1):87–97. doi:10.1007/s00228-009-0722-8

Nir-Neuman H, Abu-Kishk I, Toledano M, Heyman E, Ziv-Baran T, Berkovitch M. (2018). Unlicensed and Off-Label Medication Use in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: No

- Change Over a Decade. *Advances in therapy*. 2018; 35(7):1122–32. doi:10.1007/s12325-018-0732-y
- Nuckols TK, Smith-Spangler C, Morton SC, Asch SM, Patel VM, Anderson LJ, Deichsel EL, Shekelle PG. (2014). The effectiveness of computerized order entry at reducing preventable adverse drug events and medication errors in hospital settings: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2014 Jun 4;3:56. doi: 10.1186/2046-4053-3-56
- Nuckols TK, Asch SM, Patel V, Keeler E, Anderson L, Buntin MB, Escarce JJ. (2015). Implementing Computerized Provider Order Entry in Acute Care Hospitals in the United States Could Generate Substantial Savings to Society. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2015 Aug;41(8):341-50. doi: 10.1016/s1553-7250(15)41045-1
- Nuytten A, Behal H, Duhamel A, Jarreau P-H, Mazela J, Milligan D, et al. (2017). Evidence-based neonatal unit practices and determinants of postnatal corticosteroid-use in preterm births below 30 weeks GA in Europe. A population-based cohort study. *PLOS ONE*. 2017; 12(1):e0170234. doi:10.1371/journal.pone.0170234
- Nzegwu NI, Rychalsky MR, Nallu LA, Song X, Deng Y, Natusch AM et al. (2017). Implementation of an antimicrobial stewardship program in a neonatal intensive care unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 38, 1137–1143. doi:10.1017/ice.2017.151
- O'Leary EN, van Santen KL, Edwards EM, Braun D, Buus-Frank ME, Edwards JR, Guzman-Cottrill JA, Horbar JD, Lee GM, Neuhauser MM, Roberts J, Schulman J, Septimus E, Soll RF, Srinivasan A, Webb AK, Pollock DA. (2019). Using NHSN's Antimicrobial Use Option to Monitor and Improve Antibiotic Stewardship in Neonates. *Hosp Pediatr*. 2019 May;9(5):340-347. doi: 10.1542/hpeds.2018-0265
- Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, Delamora P, Larson E, Zaoutis T et al. (2009). Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 step campaign to prevent antimicrobial resistance. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 28, 1047–1051. doi:10.1097/INF.0b013e3181b12484
- Porta A, Hsia Y, Doerholt K, Spyridis N, Bielicki J, Menson E et al. (2012). Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012; 67(5):1278–86. doi:10.1093/jac/dks021
- Public Health Ontario (2019). Antimicrobial stewardship programs (ASPs). Metrics examples. Available at: https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/A/2017/asp-metrics-examples.pdf?la_en (Accessed December 24, 2020).
- Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Hansen NI, Cotten CM, Stoll BJ, Sanchez PJ et al. (2017). Identification of extremely premature infants at low risk for early-onset sepsis. *Pediatrics*. 140. doi:10.1542/peds.2017-0925
- Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Hansen NI, Cotten CM, Stoll BJ, Sanchez PJ, et al. (2017). Identification of Extremely Premature Infants at Low Risk for Early-Onset Sepsis. *Pediatrics*. 2017; 140(5). doi: 10.1542/peds.2017-0925
- Quantin C, Cottenet J, Vuagnat A, Prunet C, Mouquet MC, Fresson J, et al. (2014). Quality of perinatal statistics from hospital discharge data: comparison with civil registration and the 2010 National Perinatal Survey]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2014; 43(9):680–90. doi:10.1016/j.jgyn.2013.09.004

- Rajar P, Saugstad OD, Berild D, Dutta A, Greisen G, Lausten-Thomsen U, Mande SS, Nangia S, Petersen FC, Dahle UR, Haaland K. (2020). Antibiotic Stewardship in Premature Infants: A Systematic Review. *Neonatology*. 2020;117(6):673-686. doi: 10.1159/000511710
- Rosli R, Dali AF, Abd Aziz N, Abdullah AH, Ming LC, Manan MM. (2017). Drug utilization on neonatal wards: A systematic review of observational studies. *Frontiers in pharmacology*. 2017; 8:27. doi:10.3389/fphar.2017.00027
- Schulman J, and Saiman L. (2011). Metrics for NICU antibiotic use: which rate is right?. *J. Perinatol*. 31, 511–513. doi:10.1038/jp.2011.10
- Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas GV, Bennett MV, Gould JB. (2015). Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics*. 2015 May;135(5):826-33. doi: 10.1542/peds.2014-3409
- Schulman J, Profit J, Lee HC, Dueñas G, Bennett MV, Parucha J et al. (2018). Variations in neonatal antibiotic use. *Pediatrics*. 142. doi:10.1542/peds.2018-0115
- Shahmoradi L, Safdari R, Ahmadi H, Zahmatkeshan M. (2021). Clinical decision support systems-based interventions to improve medication outcomes: A systematic literature review on features and effects. *Med J Islam Repub Iran*. 2021;35:27. Published 2021 Feb 22. doi:10.47176/mjiri.35.27
- Stark et al. In press. *J Pediatr*. At <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.075>
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. (2019). European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome–2019 update. *Neonatology*. 2019; 115(4):432–50. doi:10.1159/000499361
- Taketomo CKH J. H.; Kraus D.M. (2016). *Pediatric and neonatal dosage handbook*. Lexicomp. 23th ed. Hudson: Wolters Kluwer Clinical Drug Information. 2016.
- Ting, J. Y., Paquette, V., Ng, K., Lisonkova, S., Hait, V., Shivanada, S., et al. (2019). Reduction of inappropriate antimicrobial prescriptions in a tertiary neonatal intensive care unit after antimicrobial stewardship care bundle implementation. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 38, 54–59. doi:10.1097/INF.0000000000002039
- Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H, ARPEC Project Group Members (2013). The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jun;32(6):e242-53. doi: 10.1097/INF.0b013e318286c612
- Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H, ARPEC project group. (2016). The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Apr;71(4):1106-17. doi: 10.1093/jac/dkv418
- Zimmerman KO, Smith PB, Benjamin DK, Laughon M, Clark R, Traube C et al. (2017). Sedation, Analgesia, and Paralysis during Mechanical Ventilation of Premature Infants. *The Journal of pediatrics*. 2017; 180:99–104 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.07.001

ANNEXES

Annexe 1. Classification ATC des médicaments prescrits

	Population d'analyse n=27382	
Exposition aux médicaments par classes ATC, n (%)		
A - Système digestif et métabolisme	25362	(92.6)
B - Sang et organes hématopoïétiques	21499	(78.5)
N - Système nerveux	15352	(56.1)
J - Anti-infectieux (usage systémique)	13022	(47.6)
S - Organes sensoriels	9406	(34.4)
C - Système cardio-vasculaire	3708	(13.5)
R - Système respiratoire	2388	(8.7)
V - Divers	1613	(5.9)
H - Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	1540	(5.6)
D - Dermatologie	1341	(4.9)
M - Système musculo-squelettique	322	(1.2)
L - Antinéoplasiques et agents immunomodulants	108	(0.4)
G - Système génito-urinaire et hormones sexuelles	92	(0.3)
P - Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	12	(0.0)
ATC, anatomique thérapeutique et chimique		

Annexe 2. Exposition aux DCI de médicaments les moins prescrites par AG

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Population d'analyse n=27382
	≤ 27 n = 1740	[28 - 31] n = 3293	[32 - 36] n = 9350	≥ 37 n = 12999	
Nouveau-nés avec au moins une DCI de médicament, n (%)					
lactobacillus	208 (12.0)	461 (14.0)	557 (6.0)	231 (1.8)	1457 (5.3)
poractant alfa	523 (30.1)	536 (16.3)	250 (2.7)	108 (0.8)	1417 (5.2)
esomeprazole	161 (9.3)	210 (6.4)	338 (3.6)	695 (5.3)	1404 (5.1)
chlorure de sodium	310 (17.8)	386 (11.7)	357 (3.8)	316 (2.4)	1369 (5.0)
folinate de calcium	194 (11.1)	484 (14.7)	572 (6.1)	54 (0.4)	1304 (4.8)
glycerine	226 (13.0)	441 (13.4)	401 (4.3)	163 (1.3)	1231 (4.5)
fluconazole	816 (46.9)	313 (9.5)	47 (0.5)	53 (0.4)	1229 (4.5)
hydrocortisone	632 (36.3)	177 (5.4)	99 (1.1)	168 (1.3)	1076 (3.9)
vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent adsorbé	443 (25.5)	486 (14.8)	87 (0.9)	24 (0.2)	1040 (3.8)
metronidazole	316 (18.2)	264 (8.0)	252 (2.7)	195 (1.5)	1027 (3.8)
vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, hépatite B, poliomyélitique inactivée et haemophilus influenzae type B conjugué	421 (24.2)	463 (14.1)	79 (0.8)	26 (0.2)	989 (3.6)
insuline	597 (34.3)	269 (8.2)	69 (0.7)	50 (0.4)	985 (3.6)
dopamine	550 (31.6)	166 (5.0)	102 (1.1)	116 (0.9)	934 (3.4)
nystatine	141 (8.1)	200 (6.1)	238 (2.5)	336 (2.6)	915 (3.3)
norepinephrine tartrate	328 (18.9)	140 (4.3)	132 (1.4)	312 (2.4)	912 (3.3)
propofol	203 (11.7)	245 (7.4)	224 (2.4)	237 (1.8)	909 (3.3)
spironolactone	464 (26.7)	300 (9.1)	64 (0.7)	55 (0.4)	883 (3.2)
econazole	230 (13.2)	236 (7.2)	247 (2.6)	144 (1.1)	857 (3.1)
ibuprofène	574 (33.0)	216 (6.6)	11 (0.1)	1 (0.0)	802 (2.9)
bicarbonate de sodium et alginate de sodium	101 (5.8)	194 (5.9)	229 (2.4)	252 (1.9)	776 (2.8)
palivizumab	276 (15.9)	359 (10.9)	79 (0.8)	28 (0.2)	742 (2.7)
albumine humaine	214 (12.3)	171 (5.2)	164 (1.8)	191 (1.5)	740 (2.7)
nalbuphine chlorhydrate	76 (4.4)	102 (3.1)	165 (1.8)	291 (2.2)	634 (2.3)
budesonide	335 (19.3)	147 (4.5)	41 (0.4)	109 (0.8)	632 (2.3)
lidocaïne et prilocaïne	173 (9.9)	247 (7.5)	79 (0.8)	58 (0.4)	557 (2.0)
picloxydine	54 (3.1)	118 (3.6)	180 (1.9)	166 (1.3)	518 (1.9)
phenobarbital	48 (2.8)	26 (0.8)	76 (0.8)	362 (2.8)	512 (1.9)
tropicamide	188 (10.8)	215 (6.5)	59 (0.6)	44 (0.3)	506 (1.8)
fentanyl	150 (8.6)	80 (2.4)	95 (1.0)	157 (1.2)	482 (1.8)
alfacalcidol	20 (1.1)	40 (1.2)	281 (3.0)	107 (0.8)	448 (1.6)
heparine	85 (4.9)	34 (1.0)	69 (0.7)	225 (1.7)	413 (1.5)
gluconate de calcium	50 (2.9)	54 (1.6)	209 (2.2)	98 (0.8)	411 (1.5)
vaccin hépatite B recombinant adsorbé	17 (1.0)	39 (1.2)	198 (2.1)	153 (1.2)	407 (1.5)
betaméthasone	266 (15.3)	42 (1.3)	25 (0.3)	70 (0.5)	403 (1.5)
phényléphrine	163 (9.4)	169 (5.1)	40 (0.4)	30 (0.2)	402 (1.5)
bicarbonate de sodium	235 (13.5)	55 (1.7)	39 (0.4)	65 (0.5)	394 (1.4)
dobutamine	110 (6.3)	60 (1.8)	61 (0.7)	163 (1.3)	394 (1.4)
épinephrine	119 (6.8)	49 (1.5)	56 (0.6)	166 (1.3)	390 (1.4)
pantoprazole	52 (3.0)	38 (1.2)	96 (1.0)	199 (1.5)	385 (1.4)
amphotéricine b	85 (4.9)	105 (3.2)	91 (1.0)	71 (0.5)	352 (1.3)
alprostadil	5 (0.3)	4 (0.1)	50 (0.5)	246 (1.9)	305 (1.1)
atracurium	113 (6.5)	30 (0.9)	35 (0.4)	114 (0.9)	292 (1.1)
piperacilline et tazobactam	106 (6.1)	45 (1.4)	66 (0.7)	72 (0.6)	289 (1.1)
azithromycine	53 (3.0)	41 (1.2)	88 (0.9)	96 (0.7)	278 (1.0)
mupirocine	136 (7.8)	86 (2.6)	25 (0.3)	21 (0.2)	268 (1.0)
meropenem	139 (8.0)	68 (2.1)	35 (0.4)	25 (0.2)	267 (1.0)
cefépime	117 (6.7)	60 (1.8)	35 (0.4)	50 (0.4)	262 (1.0)
salbutamol	144 (8.3)	30 (0.9)	26 (0.3)	50 (0.4)	250 (0.9)

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Population d'analyse n=27382
	≤ 27 n = 1740	[28 - 31] n = 3293	[32 - 36] n = 9350	≥ 37 n = 12999	
ceftazidime	145 (8.3)	53 (1.6)	21 (0.2)	23 (0.2)	242 (0.9)
dimeticone	10 (0.6)	5 (0.2)	98 (1.0)	127 (1.0)	240 (0.9)
aciclovir	5 (0.3)	11 (0.3)	27 (0.3)	196 (1.5)	239 (0.9)
ranitidine	73 (4.2)	63 (1.9)	35 (0.4)	56 (0.4)	227 (0.8)
oxyde nitrique	74 (4.3)	28 (0.9)	31 (0.3)	72 (0.6)	205 (0.7)
phosphore element	72 (4.1)	78 (2.4)	37 (0.4)	15 (0.1)	202 (0.7)
amoxicilline et acide clavulanique	9 (0.5)	14 (0.4)	37 (0.4)	132 (1.0)	192 (0.7)
phenytoine	9 (0.5)	5 (0.2)	29 (0.3)	145 (1.1)	188 (0.7)
levocarnitine	37 (2.1)	74 (2.2)	42 (0.4)	32 (0.2)	185 (0.7)
cefazoline	36 (2.1)	9 (0.3)	48 (0.5)	90 (0.7)	183 (0.7)
acide ursodesoxycholique	66 (3.8)	51 (1.5)	30 (0.3)	26 (0.2)	173 (0.6)
oxyde de zinc	20 (1.1)	35 (1.1)	84 (0.9)	32 (0.2)	171 (0.6)
fluticasone	111 (6.4)	37 (1.1)	8 (0.1)	13 (0.1)	169 (0.6)
dexpanthenol	33 (1.9)	46 (1.4)	67 (0.7)	16 (0.1)	162 (0.6)
naloxone chlorydrate anhydre	74 (4.3)	17 (0.5)	29 (0.3)	41 (0.3)	161 (0.6)
oxacilline	75 (4.3)	31 (0.9)	17 (0.2)	38 (0.3)	161 (0.6)
vaccin antituberculeux	5 (0.3)	13 (0.4)	87 (0.9)	55 (0.4)	160 (0.6)
doxapram	113 (6.5)	36 (1.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	150 (0.5)
josamycine	91 (5.2)	33 (1.0)	5 (0.1)	17 (0.1)	146 (0.5)
zidovudine	9 (0.5)	11 (0.3)	36 (0.4)	86 (0.7)	142 (0.5)
piperacilline	69 (4.0)	40 (1.2)	15 (0.2)	15 (0.1)	139 (0.5)
retinol	58 (3.3)	29 (0.9)	15 (0.2)	35 (0.3)	137 (0.5)
glucagon	2 (0.1)	7 (0.2)	56 (0.6)	63 (0.5)	128 (0.5)
ornidazole	32 (1.8)	15 (0.5)	33 (0.4)	43 (0.3)	123 (0.4)
sorbitol	27 (1.6)	50 (1.5)	33 (0.4)	13 (0.1)	123 (0.4)
diazepam	8 (0.5)	6 (0.2)	23 (0.2)	85 (0.7)	122 (0.4)
ciclopirox	13 (0.7)	26 (0.8)	43 (0.5)	38 (0.3)	120 (0.4)
levetiracetam	6 (0.3)	7 (0.2)	11 (0.1)	96 (0.7)	120 (0.4)
imipenem et cilastatine	66 (3.8)	23 (0.7)	9 (0.1)	21 (0.2)	119 (0.4)
ciprofloxacine	33 (1.9)	27 (0.8)	16 (0.2)	39 (0.3)	115 (0.4)
immunoglobuline anti-hepatite b	14 (0.8)	21 (0.6)	45 (0.5)	30 (0.2)	110 (0.4)
filgrastim	50 (2.9)	48 (1.5)	6 (0.1)	4 (0.0)	108 (0.4)
hydroxyzine	19 (1.1)	8 (0.2)	11 (0.1)	59 (0.5)	97 (0.4)
ceftriaxone	3 (0.2)	6 (0.2)	14 (0.1)	73 (0.6)	96 (0.4)
clonazepam	7 (0.4)	6 (0.2)	12 (0.1)	71 (0.5)	96 (0.4)
acide folinique	10 (0.6)	32 (1.0)	49 (0.5)	2 (0.0)	93 (0.3)
micalfungine	73 (4.2)	15 (0.5)	2 (0.0)	2 (0.0)	92 (0.3)
sildenafil	18 (1.0)	9 (0.3)	11 (0.1)	54 (0.4)	92 (0.3)
immunoglobulines humaines polyvalentes	2 (0.1)	7 (0.2)	20 (0.2)	62 (0.5)	91 (0.3)
erythromycine	31 (1.8)	45 (1.4)	10 (0.1)	4 (0.0)	90 (0.3)
levothyroxine	15 (0.9)	7 (0.2)	30 (0.3)	38 (0.3)	90 (0.3)
cefaclor	1 (0.1)	3 (0.1)	17 (0.2)	68 (0.5)	89 (0.3)
milrinone	17 (1.0)	7 (0.2)	14 (0.1)	51 (0.4)	89 (0.3)
linezolid	55 (3.2)	13 (0.4)	7 (0.1)	11 (0.1)	86 (0.3)
vaccin diphterique, tetanique, coquelucheux acellulaire, poliomyelitique inactive et vaccin haemophilus influenzae type b conjuge	52 (3.0)	26 (0.8)	5 (0.1)	0 (0.0)	83 (0.3)
omeprazole	9 (0.5)	5 (0.2)	20 (0.2)	47 (0.4)	81 (0.3)
amiodarone	2 (0.1)	4 (0.1)	22 (0.2)	39 (0.3)	67 (0.2)
glucose	18 (1.0)	10 (0.3)	23 (0.2)	14 (0.1)	65 (0.2)
carbomere	9 (0.5)	3 (0.1)	11 (0.1)	39 (0.3)	62 (0.2)
bumetanide	23 (1.3)	10 (0.3)	7 (0.1)	13 (0.1)	53 (0.2)
benzylpenicilline sodique	1 (0.1)	3 (0.1)	7 (0.1)	41 (0.3)	52 (0.2)
amphotericine b liposomale	41 (2.4)	8 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	51 (0.2)
clonidine	25 (1.4)	7 (0.2)	7 (0.1)	12 (0.1)	51 (0.2)

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Population d'analyse n=27382
	≤ 27 n = 1740	[28 - 31] n = 3293	[32 - 36] n = 9350	≥ 37 n = 12999	
tocofersolan	22 (1.3)	13 (0.4)	8 (0.1)	8 (0.1)	51 (0.2)
adenosine triphosphate	1 (0.1)	4 (0.1)	18 (0.2)	27 (0.2)	50 (0.2)
biotine	1 (0.1)	2 (0.1)	10 (0.1)	36 (0.3)	49 (0.2)
methylprednisolone	7 (0.4)	4 (0.1)	9 (0.1)	29 (0.2)	49 (0.2)
lamivudine	2 (0.1)	3 (0.1)	7 (0.1)	36 (0.3)	48 (0.2)
pyridoxine	1 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.0)	41 (0.3)	48 (0.2)
rifampicine	15 (0.9)	13 (0.4)	5 (0.1)	15 (0.1)	48 (0.2)
hydrochlorothiazide	32 (1.8)	13 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	46 (0.2)
propranolol	2 (0.1)	4 (0.1)	15 (0.2)	25 (0.2)	46 (0.2)
acide fusidique	13 (0.7)	9 (0.3)	9 (0.1)	13 (0.1)	44 (0.2)
epoprostenol	6 (0.3)	7 (0.2)	5 (0.1)	24 (0.2)	42 (0.2)
nicardipine	8 (0.5)	16 (0.5)	5 (0.1)	11 (0.1)	40 (0.1)
nevirapine	1 (0.1)	2 (0.1)	6 (0.1)	30 (0.2)	39 (0.1)
phosphate d'aluminium	1 (0.1)	4 (0.1)	21 (0.2)	13 (0.1)	39 (0.1)
bifonazole	5 (0.3)	4 (0.1)	17 (0.2)	11 (0.1)	37 (0.1)
polystyrene sulfonate de sodium	5 (0.3)	4 (0.1)	10 (0.1)	18 (0.1)	37 (0.1)
suxamethonium	11 (0.6)	4 (0.1)	9 (0.1)	12 (0.1)	36 (0.1)
acide valproïque	2 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.0)	29 (0.2)	35 (0.1)
diosmectite	10 (0.6)	5 (0.2)	12 (0.1)	7 (0.1)	34 (0.1)
thiamine (vitamine b1)	0 (0.0)	3 (0.1)	7 (0.1)	24 (0.2)	34 (0.1)
domperidone	9 (0.5)	10 (0.3)	8 (0.1)	5 (0.0)	32 (0.1)
teicoplanine	14 (0.8)	9 (0.3)	2 (0.0)	7 (0.1)	32 (0.1)
sulfamethoxazole et trimethoprime	6 (0.3)	3 (0.1)	6 (0.1)	16 (0.1)	31 (0.1)
oxiconazole	3 (0.2)	10 (0.3)	9 (0.1)	8 (0.1)	30 (0.1)
trimebutine	5 (0.3)	6 (0.2)	6 (0.1)	13 (0.1)	30 (0.1)
adenosine	1 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.1)	19 (0.1)	28 (0.1)
lidocaine	2 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.0)	19 (0.1)	28 (0.1)
benzoate de sodium	1 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.0)	21 (0.2)	26 (0.1)
clindamycine	14 (0.8)	5 (0.2)	3 (0.0)	4 (0.0)	26 (0.1)
digoxine	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)	18 (0.1)	26 (0.1)
cefixime	4 (0.2)	1 (0.0)	4 (0.0)	16 (0.1)	25 (0.1)
acebutolol	2 (0.1)	0 (0.0)	10 (0.1)	12 (0.1)	24 (0.1)
thiopental sodique	1 (0.1)	3 (0.1)	6 (0.1)	13 (0.1)	23 (0.1)
captopril	1 (0.1)	2 (0.1)	8 (0.1)	11 (0.1)	22 (0.1)
diazoxide	0 (0.0)	2 (0.1)	4 (0.0)	16 (0.1)	22 (0.1)
riboflavine (vitamine b2)	0 (0.0)	3 (0.1)	6 (0.1)	13 (0.1)	22 (0.1)
ganciclovir	8 (0.5)	3 (0.1)	4 (0.0)	6 (0.0)	21 (0.1)
oseltamivir	2 (0.1)	5 (0.2)	4 (0.0)	10 (0.1)	21 (0.1)
zinc	10 (0.6)	6 (0.2)	4 (0.0)	1 (0.0)	21 (0.1)
acide hyaluronique	8 (0.5)	6 (0.2)	4 (0.0)	1 (0.0)	19 (0.1)
nitrate d'argent	2 (0.1)	7 (0.2)	4 (0.0)	5 (0.0)	18 (0.1)
terbutaline	6 (0.3)	1 (0.0)	3 (0.0)	8 (0.1)	18 (0.1)
acide acetylsalicylique	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	13 (0.1)	17 (0.1)
carmellose	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	14 (0.1)	17 (0.1)
prednisolone	2 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.0)	10 (0.1)	17 (0.1)
valganciclovir	5 (0.3)	3 (0.1)	2 (0.0)	7 (0.1)	17 (0.1)
cefamandole	5 (0.3)	1 (0.0)	6 (0.1)	4 (0.0)	16 (0.1)
alimemazine	5 (0.3)	1 (0.0)	1 (0.0)	8 (0.1)	15 (0.1)
desomedine	1 (0.1)	3 (0.1)	9 (0.1)	2 (0.0)	15 (0.1)
sulfadiazine	3 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	10 (0.1)	15 (0.1)
aminophylline	7 (0.4)	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	13 (0.0)
arginine	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	10 (0.1)	12 (0.0)
flumazenil	8 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	12 (0.0)
miconazole	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	8 (0.1)	12 (0.0)
pyrimethamine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	11 (0.1)	12 (0.0)
bromure de cethexonium	1 (0.1)	2 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	11 (0.0)
norfloxacin	4 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)	11 (0.0)
anti-thrombine humaine	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	7 (0.1)	10 (0.0)

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Population d'analyse n=27382
	≤ 27 n = 1740	[28 - 31] n = 3293	[32 - 36] n = 9350	≥ 37 n = 12999	
fosfomycine	4 (0.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	10 (0.0)
amitriptyline	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	8 (0.1)	9 (0.0)
fludrocortisone	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.0)	4 (0.0)	9 (0.0)
ofloxacin	0 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	9 (0.0)
phénoxyméthylpénicilline	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.0)	9 (0.0)
vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux, poliomyélitique et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé	1 (0.1)	5 (0.2)	3 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.0)
cyanocobalamine	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.0)	8 (0.0)
gluconate de potassium	2 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	8 (0.0)
ipratropium bromure	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	8 (0.0)
dexaméthasone	3 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	7 (0.0)
dexmédetomidine	5 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.0)
flucytosine	3 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	7 (0.0)
préparation hospitalière de médicament non commercialisée	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.0)	7 (0.0)
racecadotril	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	7 (0.0)
rocuronium bromure	2 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	7 (0.0)
immunoglobuline humaine tétanique	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.0)
lactulose	3 (0.2)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.0)
lansoprazole	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	6 (0.0)
phénylbutyrate de sodium	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.0)	6 (0.0)
remifentanyl	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.0)	6 (0.0)
tinzaparine	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	6 (0.0)
tixocortol	3 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.0)
treprostinil	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.0)	6 (0.0)
acide tranexamique	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.0)
beclométasone	3 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.0)
isoprenaline	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.0)
scopolamine	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.0)
ticarcilline et acide clavulanique	4 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
ubidecarenone	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.0)
acide carglumique	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
carbamazépine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)
carbimazole	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.0)
pancréatine	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.0)
salbutamol budesonide	3 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
sulfate de magnésium	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)
tétracosactide	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.0)
vigabatrine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)
bleu de méthylène	2 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
bosentan	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
clarithromycine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
mannitol	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
nadolol	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
neostigmine	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
octéotide	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
prazéпам	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
acétazolamide	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
acétylcystéine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
amphotéricine b complexe lipidique	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
béthanéchol	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
caspofungine	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
cefadroxil	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
cefoxitine	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
chlorhydrate de dorzolamide	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
clopidrogel	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Population d'analyse n=27382
	≤ 27 n = 1740	[28 - 31] n = 3293	[32 - 36] n = 9350	≥ 37 n = 12999	
clorazepate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
flecainide	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
isoniazide	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
ketoconazole	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
latanoprost	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
melatonine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
phloroglucinol	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
proteine c humaine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
somatropine recombinante	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
spironolactone et trometamol	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
trolamine	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
vecuronium	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
chlorpromazine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
chlorure de magnesium	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
desmopressine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
desonide	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
fibrinogene	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
hydroxybutyrate de sodium	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
hydroxychloroquine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
hydroxycobalamine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
iloprost	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
indometacine	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
lopinavir et ritonavir	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
pamidronate de sodium	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
timolol	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
trihexyphenidyle	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
vaccin rotavirus vivant atténue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
warfarine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)

DCI, Dénomination commune internationale

Annexe 3. Exposition aux DCI de médicaments les moins prescrites par voie d'administration

	Voie d'administration n=27382				
	Injectable	Orale	Respiratoire	Oculaire / Cutanée	Autres voies
Nouveau-nés avec au moins une DCI de médicament, n (%)					
Lactobacillus		1457 (5.3)			
Poractant alfa					1417 (5.2)
Esomeprazole	253 (0.9)	1284 (4.7)			
Chlorure de sodium	797 (2.9)	683 (2.5)		7 (0.0)	
Folinate de calcium	8 (0.0)	1299 (4.7)			
Glycerine					1231 (4.5)
Fluconazole	1195 (4.4)	190 (0.7)			
Hydrocortisone	1049 (3.8)	120 (0.4)		1 (0.0)	
vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent adsorbé	1040 (3.8)				
Metronidazole	966 (3.5)	158 (0.6)			
vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, hépatite b, poliomyélite inactivée et haemophilus influenzae type b conjugué	989 (3.6)				
Insuline	985 (3.6)				
Dopamine	934 (3.4)				
Nystatine		915 (3.3)			
Norepinephrine tartrate	912 (3.3)				
Propofol	909 (3.3)				
Spirolactone		883 (3.2)			
Econazole				857 (3.1)	
Ibuprofène	802 (2.9)				
bicarbonate de sodium et alginate de sodium		776 (2.8)			
Palivizumab	742 (2.7)				
Albumine humaine	740 (2.7)				
Nalbuphine	543 (2.0)				139 (0.5)
Budesonide			632 (2.3)		
Lidocaïne et prilocaïne				557 (2.0)	
Picloxydine				518 (1.9)	
Phenobarbital	505 (1.8)	64 (0.2)			
Tropicamide				506 (1.8)	
Fentanyl	474 (1.7)			8 (0.0)	
Alfacalcidol		448 (1.6)			
Héparine	402 (1.5)				19 (0.1)
Gluconate de calcium	133 (0.5)	291 (1.1)			
vaccin hépatite B recombinant adsorbé	407 (1.5)				
Bétaméthasone	271 (1.0)	215 (0.8)			
Phényléphrine				402 (1.5)	
Dobutamine	394 (1.4)				
Bicarbonate de sodium	379 (1.4)	21 (0.1)			
Épinephrine	244 (0.9)		127 (0.5)		28 (0.1)
Pantoprazole	385 (1.4)				
Amphotéricine B	12 (0.0)	341 (1.2)			
Alprostadil	305 (1.1)				
Atracurium	292 (1.1)				
Pipéracilline et tazobactam	289 (1.1)				

	Voie d'administration n=27382				
	Injectable	Orale	Respiratoire	Oculaire / Cutanée	Autres voies
Azithromycine		73 (0.3)		205 (0.7)	
Mupirocine				6 (0.0)	262 (1.0)
Meropeneme	267 (1.0)				
Cefepime	262 (1.0)				
Salbutamol	30 (0.1)		229 (0.8)		
Ceftazidime	242 (0.9)				
Dimeticone		240 (0.9)			
Acyclovir	231 (0.8)	1 (0.0)		49 (0.2)	
Ranitidine	158 (0.6)	127 (0.5)			
Oxide nitrique					205 (0.7)
Phosphore element		202 (0.7)			
Amoxicilline et acide clavulanique	117 (0.4)	118 (0.4)			
Phenytoine	188 (0.7)	8 (0.0)			
Levocarnitine	156 (0.6)	64 (0.2)			
Cefazoline	183 (0.7)				
Acide ursodesoxycholique		173 (0.6)			
Oxide de zinc				171 (0.6)	
Fluticasone			169 (0.6)		
Dexpanthenol				162 (0.6)	
Naloxone	158 (0.6)				3 (0.0)
Oxacilline	161 (0.6)				
Vaccin antituberculeux					160 (0.6)
Doxapram	149 (0.5)	10 (0.0)			
Josamycine		146 (0.5)			
Zidovudine	51 (0.2)	127 (0.5)			
Piperacilline	139 (0.5)				
Retinol	30 (0.1)			107 (0.4)	
Glucagon	118 (0.4)				18 (0.1)
Ornidazole	123 (0.4)				
Sorbitol					123 (0.4)
Diazepam	5 (0.0)	103 (0.4)			16 (0.1)
Ciclopirox				120 (0.4)	
Levetiracetam	64 (0.2)	93 (0.3)			
Imipenem et cilastatine	119 (0.4)				
Ciprofloxacine	110 (0.4)	8 (0.0)		1 (0.0)	
immunoglobuline anti- hepatite B	110 (0.4)				
Filgrastim	108 (0.4)				
Hydroxyzine	3 (0.0)	95 (0.3)			
Ceftriaxone	96 (0.4)				
Clonazepam	74 (0.3)	34 (0.1)			
Acide folinique		93 (0.3)			
Micafungine	92 (0.3)				
Sildenafil	1 (0.0)	92 (0.3)			
immunoglobulines humaines polyvalentes	91 (0.3)				
Erythromycine	3 (0.0)	88 (0.3)			
Levothyroxine	1 (0.0)	90 (0.3)			
Cefaclor		89 (0.3)			
Milrinone	89 (0.3)				
Linezolid	33 (0.1)	56 (0.2)			
Vaccin diphterique, tetanique, coquelucheux acellulaire, poliomyelitique inactive et vaccin haemophilus influenzae type B conjugue	83 (0.3)				

	Voie d'administration n=27382				
	Injectable	Orale	Respiratoire	Oculaire / Cutanée	Autres voies
Omeprazole	77 (0.3)	6 (0.0)			
Amiodarone	2 (0.0)	66 (0.2)			
Glucose	48 (0.2)	19 (0.1)			
Carbomere				62 (0.2)	
Bumetanide	53 (0.2)				
Benzylpenicilline sodique	52 (0.2)				
Amphotericine B liposomale	51 (0.2)				
Clonidine	42 (0.2)	24 (0.1)			
Tocofersolan	13 (0.0)	38 (0.1)			
Adenosine triphosphate	50 (0.2)				
Biotine	13 (0.0)	40 (0.1)			
Methylprednisolone	49 (0.2)				
Lamivudine		48 (0.2)			
Pyridoxine	40 (0.1)	18 (0.1)			
Rifampicine	42 (0.2)	9 (0.0)			
Hydrochlorothiazide		46 (0.2)			
Propranolol	10 (0.0)	40 (0.1)			
Acide fusidique				44 (0.2)	
Epoprostenol	42 (0.2)				
Nicardipine	37 (0.1)	12 (0.0)			
Phosphate d'aluminium		39 (0.1)			
Nevirapine	1 (0.0)	39 (0.1)			
Bifonazole				37 (0.1)	
Polystyrene sulfonate de sodium		10 (0.0)			30 (0.1)
suxamethonium	36 (0.1)				
Acide valproique	1 (0.0)	35 (0.1)			
Diosmectite		34 (0.1)			
Thiamine	27 (0.1)	16 (0.1)			
Domperidone		32 (0.1)			
Teicoplanine	32 (0.1)				
Sulfamethoxazole et trimethoprime	10 (0.0)	23 (0.1)			
Oxiconazole				30 (0.1)	
Trimebutine		29 (0.1)		1 (0.0)	
Adenosine	28 (0.1)				
Lidocaine	28 (0.1)				
Clindamycine	25 (0.1)	1 (0.0)			
Digoxine	1 (0.0)	25 (0.1)			
Benzoate de sodium	25 (0.1)	4 (0.0)			
Cefixime		25 (0.1)			
Acebutolol		24 (0.1)			
Thiopental sodique	23 (0.1)				
Captopril		22 (0.1)			
Diazoxide		22 (0.1)			
Riboflavine (vitamine b2)		22 (0.1)			
Ganciclovir	21 (0.1)				
Oseltamivir		21 (0.1)			
Zinc		21 (0.1)			
Acide hyaluronique				19 (0.1)	
Nitrate d'argent				18 (0.1)	
Terbutaline			18 (0.1)		
Acide acetylsalicylique		17 (0.1)			
Carmellose				17 (0.1)	
Prednisolone		17 (0.1)			
Valganciclovir		17 (0.1)			

	Voie d'administration n=27382				
	Injectable	Orale	Respiratoire	Oculaire / Cutanée	Autres voies
Cefamandole	16 (0.1)				
Alimemazine		15 (0.1)			
Desomedine				15 (0.1)	
Sulfadiazine		11 (0.0)		4 (0.0)	
Aminophylline	13 (0.0)				
Arginine	5 (0.0)	7 (0.0)			
Flumazenil	12 (0.0)				
Miconazole		12 (0.0)			
Pyrimethamine		12 (0.0)			
Bromure de cethexonium				11 (0.0)	
Norfloxacin				11 (0.0)	
Anti-thrombine humaine	10 (0.0)				
Fosfomycine	10 (0.0)				
Amitriptyline		9 (0.0)			
Fludrocortisone		9 (0.0)			
Ofloxacin				8 (0.0)	1 (0.0)
Phenoxymethylpenicilline		9 (0.0)			
vaccin diphterie, tetanique, coquelucheux , poliomyelitique et conjugue de l'haemophilus type B, adsorbe	9 (0.0)				
Cyanocobalamine		6 (0.0)			2 (0.0)
Ipratropium bromure			8 (0.0)		
Gluconate de potassium		8 (0.0)			
Dexamethasone	2 (0.0)			5 (0.0)	
Dexmedetomidine	7 (0.0)				
Flucytosine	7 (0.0)	1 (0.0)			
Preparation hospitaliere de medicament non commercialisee					7 (0.0)
Racecadotril		7 (0.0)			
Rocuronium bromure	7 (0.0)				
Lactulose		6 (0.0)			
Lansoprazole		6 (0.0)			
Remifentanyl	6 (0.0)				
Phenylbutyrate de sodium immunoglobuline humaine tetanique	6 (0.0)	6 (0.0)			
Tinzaparine					6 (0.0)
Tixocortol					6 (0.0)
Treprostinil	6 (0.0)				
Beclometasone			5 (0.0)		
Isoprenaline	5 (0.0)				
Scopolamine				5 (0.0)	
Ticarcilline et acide clavulanique	5 (0.0)				
Acide tranexamique	5 (0.0)				
Ubidecarenone		5 (0.0)			
Budesonide et albuterol			4 (0.0)		
Carbamazepine		4 (0.0)			
Carbimazole		4 (0.0)			
Acide carglumique		4 (0.0)			
Sulfate de magnesium	4 (0.0)				
Pancrealipase		4 (0.0)			
Tetracosactide	4 (0.0)				
Vigabatrine		4 (0.0)			
Bosentan		3 (0.0)			

	Voie d'administration n=27382				
	Injectable	Orale	Respiratoire	Oculaire / Cutanée	Autres voies
Clarithromycine		3 (0.0)			
Mannitol	3 (0.0)				
Bleu de methylene	3 (0.0)				
Nadolol		3 (0.0)			
Neostigmine	2 (0.0)				1 (0.0)
Octreotide	3 (0.0)				
Prazepam		3 (0.0)			
Acetazolamide	1 (0.0)	1 (0.0)			
Acetylcysteine	2 (0.0)				
Amphotericine B complexe lipidique	2 (0.0)				
Bethanechol		2 (0.0)			
Caspofungine	2 (0.0)				
Cefadroxil		2 (0.0)			
Cefoxitine	2 (0.0)				
Clopidrogel		2 (0.0)			
Clorazepate		2 (0.0)			
Chlorhydrate de dorzolamide				2 (0.0)	
Flecainide		2 (0.0)			
Proteine C humaine	2 (0.0)				
Isoniazide	1 (0.0)	1 (0.0)			
Ketoconazole				2 (0.0)	
Latanoprost				2 (0.0)	
Melatonin		2 (0.0)			
Phloroglucinol	2 (0.0)				
Somatropine					2 (0.0)
Spironolactone et trometamol	2 (0.0)				
Trolamine				2 (0.0)	
Vecuronium	2 (0.0)				
Chlorpromazine		1 (0.0)			
Desmopressine	1 (0.0)				
Desonide				1 (0.0)	
Fibrinogene	1 (0.0)				
Hydroxychloroquine		1 (0.0)			
Hydroxycobalamine	1 (0.0)				
Iloprost			1 (0.0)		
Indomethacine		1 (0.0)			
Lopinavir et ritonavir		1 (0.0)			
Chlorure de magnesium		1 (0.0)			
Pamidronate	1 (0.0)				
Vaccin rotavirus vivant attenué		1 (0.0)			
Hydroxybutyrate de sodium		1 (0.0)			
Timolol				1 (0.0)	
Trihexyphenidyle		1 (0.0)			
Warfarine		1 (0.0)			

DCI, Dénomination commune internationale

Annexe 4. Exposition aux DCI de médicaments sans aucune citation dans le RCP les moins prescrites par AG

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Population d'analyse n=27382
	≤ 27 n = 1740	[28 - 31] n = 3293	[32 - 36] n = 9350	≥ 37 n = 12999	
Nouveau-nés avec au moins une DCI de médicament sans citation dans le RCP*, n (%)					
phenobarbital	48 (2.8)	26 (0.8)	76 (0.8)	362 (2.8)	512 (1.9)
fentanyl	150 (8.6)	80 (2.4)	95 (1.0)	157 (1.2)	482 (1.8)
heparine	85 (4.9)	34 (1.0)	69 (0.7)	225 (1.7)	413 (1.5)
betamethasone	266 (15.3)	42 (1.3)	25 (0.3)	70 (0.5)	403 (1.5)
phenylephrine	163 (9.4)	169 (5.1)	40 (0.4)	30 (0.2)	402 (1.5)
pantoprazole	52 (3.0)	38 (1.2)	96 (1.0)	199 (1.5)	385 (1.4)
amphotericine b	85 (4.9)	105 (3.2)	91 (1.0)	71 (0.5)	352 (1.3)
atracurium	113 (6.5)	30 (0.9)	35 (0.4)	114 (0.9)	292 (1.1)
piperacilline et tazobactam	106 (6.1)	45 (1.4)	66 (0.7)	72 (0.6)	289 (1.1)
azithromycine	53 (3.0)	41 (1.2)	88 (0.9)	96 (0.7)	278 (1.0)
meropenem	139 (8.0)	68 (2.1)	35 (0.4)	25 (0.2)	267 (1.0)
cefepime	117 (6.7)	60 (1.8)	35 (0.4)	50 (0.4)	262 (1.0)
salbutamol	144 (8.3)	30 (0.9)	26 (0.3)	50 (0.4)	250 (0.9)
dimeticone	10 (0.6)	5 (0.2)	98 (1.0)	127 (1.0)	240 (0.9)
ranitidine	73 (4.2)	63 (1.9)	35 (0.4)	56 (0.4)	227 (0.8)
oxyde nitrique	74 (4.3)	28 (0.9)	31 (0.3)	72 (0.6)	205 (0.7)
phenytoine	9 (0.5)	5 (0.2)	29 (0.3)	145 (1.1)	188 (0.7)
levocarnitine	37 (2.1)	74 (2.2)	42 (0.4)	32 (0.2)	185 (0.7)
cefazoline	36 (2.1)	9 (0.3)	48 (0.5)	90 (0.7)	183 (0.7)
acide ursodesoxycholique	66 (3.8)	51 (1.5)	30 (0.3)	26 (0.2)	173 (0.6)
oxyde de zinc	20 (1.1)	35 (1.1)	84 (0.9)	32 (0.2)	171 (0.6)
fluticasone	111 (6.4)	37 (1.1)	8 (0.1)	13 (0.1)	169 (0.6)
naloxone chlorhydrate anhydre	74 (4.3)	17 (0.5)	29 (0.3)	41 (0.3)	161 (0.6)
oxacilline	75 (4.3)	31 (0.9)	17 (0.2)	38 (0.3)	161 (0.6)
doxapram	113 (6.5)	36 (1.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	150 (0.5)
epinephrine	14 (0.8)	8 (0.2)	20 (0.2)	106 (0.8)	148 (0.5)
josamycine	91 (5.2)	33 (1.0)	5 (0.1)	17 (0.1)	146 (0.5)
piperacilline	69 (4.0)	40 (1.2)	15 (0.2)	15 (0.1)	139 (0.5)
glucagon	2 (0.1)	7 (0.2)	56 (0.6)	63 (0.5)	128 (0.5)
sorbitol	27 (1.6)	50 (1.5)	33 (0.4)	13 (0.1)	123 (0.4)
diazepam	8 (0.5)	6 (0.2)	23 (0.2)	85 (0.7)	122 (0.4)
ciclopirox	13 (0.7)	26 (0.8)	43 (0.5)	38 (0.3)	120 (0.4)
levetiracetam	6 (0.3)	7 (0.2)	11 (0.1)	96 (0.7)	120 (0.4)
imipenem et cilastatine	66 (3.8)	23 (0.7)	9 (0.1)	21 (0.2)	119 (0.4)
ciprofloxacine	33 (1.9)	27 (0.8)	16 (0.2)	39 (0.3)	115 (0.4)
filgrastim	50 (2.9)	48 (1.5)	6 (0.1)	4 (0.0)	108 (0.4)
hydroxyzine	19 (1.1)	8 (0.2)	11 (0.1)	59 (0.5)	97 (0.4)
clonazepam	7 (0.4)	6 (0.2)	12 (0.1)	71 (0.5)	96 (0.4)
acide folinique	10 (0.6)	32 (1.0)	49 (0.5)	2 (0.0)	93 (0.3)
sildenafil	18 (1.0)	9 (0.3)	11 (0.1)	54 (0.4)	92 (0.3)
cefaclor	1 (0.1)	3 (0.1)	17 (0.2)	68 (0.5)	89 (0.3)
milrinone	17 (1.0)	7 (0.2)	14 (0.1)	51 (0.4)	89 (0.3)
erythromycine	30 (1.7)	45 (1.4)	10 (0.1)	3 (0.0)	88 (0.3)
linezolide	55 (3.2)	13 (0.4)	7 (0.1)	11 (0.1)	86 (0.3)
omeprazole	9 (0.5)	5 (0.2)	20 (0.2)	47 (0.4)	81 (0.3)
midazolam	20 (1.1)	5 (0.2)	13 (0.1)	41 (0.3)	79 (0.3)
tropicamide	20 (1.1)	39 (1.2)	12 (0.1)	1 (0.0)	72 (0.3)
amiodarone	2 (0.1)	4 (0.1)	22 (0.2)	39 (0.3)	67 (0.2)
carbomere	9 (0.5)	3 (0.1)	11 (0.1)	39 (0.3)	62 (0.2)
bumetanide	23 (1.3)	10 (0.3)	7 (0.1)	13 (0.1)	53 (0.2)
amphotericine b liposomale	41 (2.4)	8 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	51 (0.2)
clonidine	25 (1.4)	7 (0.2)	7 (0.1)	12 (0.1)	51 (0.2)

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Population d'analyse n=27382
	≤ 27 n = 1740	[28 - 31] n = 3293	[32 - 36] n = 9350	≥ 37 n = 12999	
adenosine triphosphate	1 (0.1)	4 (0.1)	18 (0.2)	27 (0.2)	50 (0.2)
biotine	1 (0.1)	2 (0.1)	10 (0.1)	36 (0.3)	49 (0.2)
methylprednisolone	7 (0.4)	4 (0.1)	9 (0.1)	29 (0.2)	49 (0.2)
lamivudine	2 (0.1)	3 (0.1)	7 (0.1)	36 (0.3)	48 (0.2)
pyridoxine	1 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.0)	41 (0.3)	48 (0.2)
hydrochlorothiazide	32 (1.8)	13 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	46 (0.2)
propranolol	2 (0.1)	4 (0.1)	15 (0.2)	25 (0.2)	46 (0.2)
epoprostenol	6 (0.3)	7 (0.2)	5 (0.1)	24 (0.2)	42 (0.2)
nicardipine	8 (0.5)	16 (0.5)	5 (0.1)	11 (0.1)	40 (0.1)
nevirapine	1 (0.1)	2 (0.1)	6 (0.1)	30 (0.2)	39 (0.1)
phosphate d'aluminium	1 (0.1)	4 (0.1)	21 (0.2)	13 (0.1)	39 (0.1)
suxamethonium	11 (0.6)	4 (0.1)	9 (0.1)	12 (0.1)	36 (0.1)
thiamine (vitamine b1)	0 (0.0)	3 (0.1)	7 (0.1)	24 (0.2)	34 (0.1)
sulfamethoxazole et trimethoprime	6 (0.3)	3 (0.1)	6 (0.1)	16 (0.1)	31 (0.1)
oxiconazole	3 (0.2)	10 (0.3)	9 (0.1)	8 (0.1)	30 (0.1)
trimebutine	5 (0.3)	6 (0.2)	6 (0.1)	13 (0.1)	30 (0.1)
adenosine	1 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.1)	19 (0.1)	28 (0.1)
lidocaine	2 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.0)	19 (0.1)	28 (0.1)
benzoate de sodium	1 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.0)	21 (0.2)	26 (0.1)
clindamycine	14 (0.8)	5 (0.2)	3 (0.0)	4 (0.0)	26 (0.1)
cefixime	4 (0.2)	1 (0.0)	4 (0.0)	16 (0.1)	25 (0.1)
acebutolol	2 (0.1)	0 (0.0)	10 (0.1)	12 (0.1)	24 (0.1)
captopril	1 (0.1)	2 (0.1)	8 (0.1)	11 (0.1)	22 (0.1)
diazoxide	0 (0.0)	2 (0.1)	4 (0.0)	16 (0.1)	22 (0.1)
riboflavine (vitamine b2)	0 (0.0)	3 (0.1)	6 (0.1)	13 (0.1)	22 (0.1)
ganciclovir	8 (0.5)	3 (0.1)	4 (0.0)	6 (0.0)	21 (0.1)
oseltamivir	2 (0.1)	5 (0.2)	4 (0.0)	10 (0.1)	21 (0.1)
zinc	10 (0.6)	6 (0.2)	4 (0.0)	1 (0.0)	21 (0.1)
acide hyaluronique	8 (0.5)	6 (0.2)	4 (0.0)	1 (0.0)	19 (0.1)
glucose	4 (0.2)	3 (0.1)	8 (0.1)	4 (0.0)	19 (0.1)
terbutaline	6 (0.3)	1 (0.0)	3 (0.0)	8 (0.1)	18 (0.1)
acide acetylsalicylique	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	13 (0.1)	17 (0.1)
carmellose	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	14 (0.1)	17 (0.1)
prednisolone	2 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.0)	10 (0.1)	17 (0.1)
valganciclovir	5 (0.3)	3 (0.1)	2 (0.0)	7 (0.1)	17 (0.1)
cefamandole	5 (0.3)	1 (0.0)	6 (0.1)	4 (0.0)	16 (0.1)
alimemazine	5 (0.3)	1 (0.0)	1 (0.0)	8 (0.1)	15 (0.1)
desomedine	1 (0.1)	3 (0.1)	9 (0.1)	2 (0.0)	15 (0.1)
sulfadiazine	3 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.0)	10 (0.1)	15 (0.1)
aminophylline	7 (0.4)	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	13 (0.0)
miconazole	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	8 (0.1)	12 (0.0)
pyrimethamine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	11 (0.1)	12 (0.0)
bromure de cethexonium	1 (0.1)	2 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.0)	11 (0.0)
anti-thrombine humaine	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	7 (0.1)	10 (0.0)
fosfomycine	4 (0.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	10 (0.0)
polystyrene sulfonate de sodium	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.0)	10 (0.0)
amitriptyline	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	8 (0.1)	9 (0.0)
ofloxacin	0 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.0)	2 (0.0)	9 (0.0)
cyanocobalamine	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.0)	8 (0.0)
gluconate de potassium	2 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	8 (0.0)
ipratropium bromure	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	8 (0.0)
dexamethasone	3 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	7 (0.0)
dexmedetomidine	5 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.0)
flucytosine	3 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	7 (0.0)
preparation hospitaliere de medicament non commercialisee	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.0)	7 (0.0)

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Population d'analyse n=27382
	≤ 27 n = 1740	[28 - 31] n = 3293	[32 - 36] n = 9350	≥ 37 n = 12999	
racecadotril	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	7 (0.0)
lactulose	3 (0.2)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.0)
lansoprazole	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (0.0)	6 (0.0)
remifentanil	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.0)	6 (0.0)
tinzaparine	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	6 (0.0)
tixocortol	3 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.0)
treprostinil	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.0)	6 (0.0)
acide tranexamique	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.0)
arginine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.0)	5 (0.0)
beclometasone	3 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.0)
isoprenaline	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.0)
scopolamine	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.0)
ticarcilline et acide clavulanique	4 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
ubidecarenone	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.0)
acide carglumique	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
carbamazepine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)
carbimazole	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.0)
salbutamol budesonide	3 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
sulfate de magnesium	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)
tetracosactide	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.0)
vigabatrine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)
bleu de methylene	2 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
bosentan	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
clarithromycine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
gentamicine	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
mannitol	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
nadolol	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
neostigmine	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
octreotide	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
prazepam	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
acetazolamide	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
acetylcysteine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
amikacine	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
amphotericine b complexe lipidique	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
bethanechol	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
caspofungine	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
cefadroxil	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
chlorhydrate de dorzolamide	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
clopidrogel	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
clorazepate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
flecainide	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
isoniazide	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
ketoconazole	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
latanoprost	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
melatonine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
phloroglucinol	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
somatropine recombinante	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
spironolactone et trometamol	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
trolamine	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
aciclovir	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
chlorpromazine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
chlorure de magnesium	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
desonide	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
hydroxybutyrate de sodium	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
hydroxychloroquine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
hydroxycobalamine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
iloprost	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Population d'analyse n=27382
	≤ 27 n = 1740	[28 - 31] n = 3293	[32 - 36] n = 9350	≥ 37 n = 12999	
indometacine	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
pamidronate de sodium	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
timolol	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
trihexyphenidyle	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
warfarine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)

DCI, Dénomination commune internationale; RCP, Résumé des caractéristiques du produit.

* sans citation pour l'association entre la DCI du médicament et la voie d'administration

Annexe 5. Liste des DCI antibiotiques

Amikacin-sulfate	Ciprofloxacin	Ornidazole
Amoxicillin	Clarithromycin	Oxacillin
Amoxicillin-clavulanate	Clindamycin	Penicillin
Azithromycin	Cloxacillin	Piperacillin
Cefaclor	Daptomycin	Piperacillin-tazobactam
Cefadroxil	Erythromycin	Pristinamycin
Cefamandole	Ethambutol	Pyrazinamide
Cefazolin	Fosfomycin	Rifampicin
Cefepime	Fusidic acid	Sulfadiazin
Cefixime	Gentamicin	Teicoplanin
Cefotaxime	Imipenem-cilastatin	Ticarcillin-clavulanate
Cefoxitin	Isoniazide	Tobramycin
Cefpodoxime	Josamycin	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Ceftazidime	Linezolid	Vancomycin
Ceftriaxone	Meropenem	
Cefuroxime	Metronidazole	

DCI, Dénomination commune internationale

Annexe 6. Les 5 DCI antibiotiques les plus prescrites par année d'admission

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Nouveau-nés avec au moins une prescription antibiotique n = 17705
	[22-26] n = 1541	[27-31] n = 3916	[32-36] n = 4707	≥ 37 n = 7541	
Nouveau-nés avec au moins une prescription de gentamicine, n (%)					
2017	369 (77.0)	872 (71.9)	1009 (69.0)	1586 (68.4)	3836 (70.1)
2018	399 (76.9)	1027 (75.7)	1254 (77.2)	1923 (74.7)	4603 (75.8)
2019	419 (77.2)	946 (70.2)	1188 (73.3)	2008 (75.8)	4561 (74.1)
p-value de tendance	0.96	0.27	0.01	<0.0001	<0.0001
Nouveau-nés avec au moins une prescription de céfotaxime, n (%)					
2017	422 (88.1)	993 (81.9)	942 (64.4)	1063 (45.9)	3420 (62.5)
2018	457 (88.1)	1101 (81.2)	917 (56.4)	1026 (39.8)	3501 (57.6)
2019	461 (84.9)	1069 (79.3)	862 (53.2)	969 (36.6)	3361 (54.6)
p-value de tendance	0.12	0.09	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Nouveau-nés avec au moins une prescription d'amoxicilline, n (%)					
2017	175 (36.5)	418 (34.5)	760 (52.0)	1544 (66.6)	2897 (53.0)
2018	161 (31.0)	411 (30.3)	876 (53.9)	1809 (70.3)	3257 (53.6)
2019	147 (27.1)	344 (25.5)	862 (53.2)	1903 (71.9)	3256 (52.9)
p-value de tendance	0.001	<0.0001	0.51	<0.0001	0.90
Nouveau-nés avec au moins une prescription de vancomycine, n (%)					
2017	347 (72.4)	470 (38.8)	197 (13.5)	251 (10.8)	1265 (23.1)
2018	372 (71.7)	506 (37.3)	238 (14.6)	265 (10.3)	1381 (22.7)
2019	389 (71.6)	575 (42.7)	241 (14.9)	271 (10.2)	1476 (24.0)
p-value de tendance	0.78	0.04	0.27	0.50	0.26
Nouveau-nés avec au moins une prescription d'amikacine, n (%)					
2017	177 (37.0)	347 (28.6)	367 (25.1)	550 (23.7)	1441 (26.3)
2018	172 (33.1)	327 (24.1)	283 (17.4)	399 (15.5)	1181 (19.4)
2019	178 (32.8)	396 (29.4)	356 (22.0)	403 (15.2)	1333 (21.6)
p-value de tendance	0.17	0.60	0.05	<0.0001	<0.0001

DCI, Dénomination commune internationale ; n, effectif

Annexe 7. Exposition aux probiotiques dans la première semaine de vie

	Age gestationnel [semaines d'aménorrhée]				Population d'analyse n = 39971
	[22 - 26] n = 1624	[27 - 31] n = 5412	[32 - 36] n = 13540	≥ 37 n = 19395	
Nouveau-nés avec au moins une prescription de probiotique dans la première semaine de vie, n (%)	79 (4.9)	362 (6.7)	372 (2.7)	119 (0.6)	932 (2.3)
Nouveau-nés avec au moins une prescription de probiotique dans la première semaine de vie*, n (%)	69 (5.8)	248 (8.2)	169 (4.3)	72 (1.3)	558 (4.0)

* parmi les nouveau-nés avec au moins une prescription antibiotique initiée dans les 3 premiers jours de vie

Annexe 8. Références de la Gentamicine

Source	AG (sem)	APM (sem)	APN (j)	PP (kg)	Recommandations	Dose unitaire quotidienne min (mg/kg)	Dose unitaire quotidienne max(mg/kg)
Handbook (Bradley et Redbook 2021)							
	< 30		≤ 14		5mg/kg/dose toutes les 48h	2,5	2,5
	< 30		≥ 15		5mg/kg/dose toutes les 36h	3,333	3,333
	30-34		≤ 10		5mg/kg/dose toutes les 36h	3,333	3,333
	30-34		11-60		5mg/kg/dose toutes les 24h	5	5
	≥ 35		≤ 7		4mg/kg/dose toutes les 24h	4	4
	≥ 35		8-60		5mg/kg/dose toutes les 24h	5	5
Handbook (Bradley 2015)							
	< 32		≤ 14		5mg/kg/dose toutes les 48h	2,5	2,5
	< 32		≥ 15		5mg/kg/dose toutes les 36h	3,333	3,333
	32-36		≤ 7		4mg/kg/dose toutes les 36h	2,667	2,667
	32-36		8-60		4mg/kg/dose toutes les 24h	4	4
	≥ 37		≤ 28		4mg/kg/dose toutes les 24h	4	4
Handbook (Redbook 2015)							
			≤ 14	< 1	5mg/kg/dose toutes les 48h	2,5	2,5
			15-28	< 1	5mg/kg/dose toutes les 36h	3,333	3,333
			≤ 7	1-2	5mg/kg/dose toutes les 48h	2,5	2,5
			8-28	1-2	5mg/kg/dose toutes les 36h	3,333	3,333
			≤ 7	> 2	4mg/kg/dose toutes les 24h	4	4
			8-28	> 2	4-5mg/kg/dose toutes les 24h	4	5
ANSM (Afssaps)							
	< 30				7 mg/kg toutes les 48h	3,5	3,5
	30-33				6,5 mg/kg toutes les 36h	4,333	4,333
	34-36				6 mg/kg toutes les 24-36h	4	6
	≥ 37				5,5 mg/kg toutes les 24h	5,5	5,5
SFN							
	34 - 36				6mg/kg/24h	6	6
	≥ 37				5mg/kg/24h	5	5
BNFc							
	≥ 37		<7		5 mg/kg toutes les 36h	3,333	3,333
	≥ 37		7-28		5 mg/kg toutes les 24h	5	5

Annexe 9. Références de l'Amikacine

Source	AG (sem)	APM (sem)	APN (j)	PP (kg)	Recommandations	Dose unitaire quotidienne min (mg/kg)	Dose unitaire quotidienne max(mg/kg)
Handbook (Bradley 2016)							
	< 30		<14		15mg/kg/dose toutes les 48h	7,5	7,5
	< 30		≥15		15mg/kg/dose toutes les 36h	10	10
	30-34		≤ 60		15mg/kg/dose toutes les 24h	15	15
	≥35		≤7		15mg/kg/dose toutes les 24h	15	15
	≥35		≥8		17,5mg/kg/dose toutes les 24h	17,5	17,5
Handbook (Redbook 2015-2021)							
			≤14	<1	15 mg/kg/dose toutes les 48h	7,5	7,5
			15-28	<1	15 mg/kg/dose toutes les 24h	15	15
			≤7	1-2	15 mg/kg/dose toutes les 48h	7,5	7,5
			8-28	1-2	15 mg/kg/dose toutes les 24h	15	15
			≤7	>2	15 mg/kg/dose toutes les 24h	15	15
			8-28	>2	17,5 mg/kg/dose toutes les 24h	17,5	17,5
Handbook (multiples articles)							
			≤ 27		15-20mg/kg/dose toutes les 48h	7,5	10
			28-33		15-20mg/kg/dose toutes les 36h	10	13,333
			≥34		15-20mg/kg/dose toutes les 24h	15	20
Handbook (Redbook 2012)							
			≤14	<1	15 mg/kg/dose toutes les 48h	7,5	7,5
			15-28	<1	15 mg/kg/dose toutes les 24-48h	7,5	15
			≤7	1-2	15 mg/kg/dose toutes les 48h	7,5	7,5
			8-28	1-2	15 mg/kg/dose toutes les 24-48h	7,5	15
			≤7	>2	15 mg/kg/dose toutes les 24h	15	15
			8-28	>2	15 mg/kg/dose toutes les 12-24h	15	30
Handbook							
			≤7	≥2	15-20 mg/kg/jour divisé toutes les 12h	15	20
			> 7	≥2	30 mg/kg/day divisé toutes les 8h	30	30
ANSM (Afssaps)							
	< 30				35 mg/kg toutes les 60h	14	14
	30-33				32,5 mg/kg toutes les 48h	16,25	16,25
	34-36				30 mg/kg toutes 36h	20	20
	≥ 37				27,5 mg/kg toutes les 24 à 36h	18,333	27,5
BNFc							
	≥ 37				15 mg/kg toutes les 24h	15	15
	≥ 37				Dose de charge : 10 mg/kg	10	10
	≥ 37				Dose entretien : 7.5 mg/kg ttes les 12h	15	15

Annexe 10. Distribution des intervalles de temps entre les doses d'amikacine chez 1 366 grands prématurés (27-31 semaines) en fonction de l'âge postnatal lors de la première prescription.

	Age Postnatal à la première prescription			
	1 ^{ère} semaine n=1 027	2 ^{ème} semaine n=206	3 ^{ème} semaine n=83	4 ^{ème} semaine n=50
Intervalle de temps, n (%)				
24 h	16 (1.6)	10 (4.9)	9 (10.8)	9 (18.0)
30 h	37 (3.6)	9 (4.4)	5 (6.0)	1 (2.0)
36 h	239 (23.3)	123 (59.7)	46 (55.4)	30 (60.0)
48 h	712 (69.3)	54 (26.2)	22 (26.5)	10 (20.0)
60 h	21 (2.0)	8 (3.9)	1 (1.2)	0 (0.0)

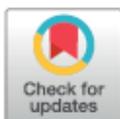
Annexe 11. Analyse multivariée. Facteurs associés aux nouveau-nés ayant reçu au moins un surdosage de gentamicine

	Nouveau-nés sousdosés en gentamicine		OR [IC à 95%]	p-value
	Non n = 16800	Oui n = 249		
Année d'admission				<0.0001
2017	3 673 (21.9)	87 (34.9)	1	
2018	4 448 (26.5)	58 (23.3)	0.55 [0.39-0.77]	
2019	4 409 (26.2)	56 (22.5)	0.54 [0.38-0.76]	
2020	4 270 (25.4)	48 (19.3)	0.47 [0.33-0.68]	
Age Gestationnel (semaines)				<0.0001
[22 - 26]	1 484 (8.8)	27 (10.8)	1.45 [0.82-2.56]	
[27 - 31]	3 535 (21.0)	106 (42.6)	3.02 [1.93-4.73]	
[32 - 36]	4 394 (26.2)	81 (32.5)	2.60 [1.71-3.97]	
≥ 37	7 387 (44.0)	35 (14.1)	1	
Durée théorique du séjour				<0.0001
[1 ; 4]	4 303 (25.6)	14 (5.6)	1	
[5 ; 11]	4 235 (25.2)	32 (12.9)	1.87 [0.99-3.54]	
[12 ; 35]	4 215 (25.1)	91 (36.5)	3.65 [2.02-6.62]	
≥ 36	4 047 (24.1)	112 (45.0)	3.30 [1.76-6.19]	
Nombre de prescriptions journalières de gentamicine				<0.0001
[1 ; 2]	13 498 (80.3)	150 (60.2)	1	
[3 ; 4]	2 627 (15.6)	55 (22.1)	1.40 [1.01-1.94]	
≥ 5	675 (4.0)	44 (17.7)	4.08 [2.77-6.03]	

RESEARCH ARTICLE

Characteristics of prescription in 29 Level 3 Neonatal Wards over a 2-year period (2017–2018). An inventory for future research

Béatrice Gouyon¹, Séverine Martin-Mons¹, Silvia Iacobelli¹, Hasinirina Razafimahafa², Elsa Kermorvant-Duchemin³, Roselyne Brat⁴, Laurence Caeymaex⁵, Yvan Courfinga⁶, Ceneric Alexandre⁷, Catherine Lafon⁸, Duksha Ramful⁹, Francesco Bonsante¹, Guillaume Binson¹⁰, Florence Flamein¹¹, Amélie Moussy-Durandy¹², Massimo Di Maio¹³, Gaël Mazelras¹⁴, Olivier Girard¹⁵, Cécile Desbryeres¹⁶, Julien Mourdie¹⁷, Guillaume Escourrou¹⁸, Olivier Flechelles¹⁹, Soumeth Abasse²⁰, Jean-Marc Rosenthal²¹, Anne-Sophie Pages²², Marine Dorsi²³, Léila Karaoui²⁴, Abdellah ElGellab²⁵, Florence Le Bail Dantec²⁶, Mohamed-Amine Yangui²⁷, Karine Norbert²⁸, Yaovi Kugbe²⁹, Simon Lorrain¹, Anaëlle Pignolet¹, Elodie Marie Garnier¹, Alexandre Lapillonne³, Delphine Mitanchez³⁰, Evelyne Jacqz-Aigrain³¹, Jean-Bernard Gouyon¹*



1 Centre d'Etudes Périnatales de l'Océan Indien (EA7388), Centre Hospitalier Universitaire de La Réunion – Site Sud, Saint Pierre, Réunion, France, **2** Centre Hospitalier Sud Francilien, Comblé-Essonnes, France, **3** Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France, **4** Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Orléans, France, **5** Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France, **6** Centre Hospitalier Andrée-Rosemon, Guyane Française, France, **7** Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France, **8** Centre Hospitalier d'Aras, Aras, France, **9** Centre Hospitalier Universitaire de La Réunion – Site Nord, Saint Denis, Réunion, France, **10** Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Poitiers, France, **11** Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Lille, France, **12** Centre Hospitalier Intercommunal Poissy/Saint Germain en Laye, Poissy, France, **13** Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, Nîmes, France, **14** Centre Hospitalier de la Côte Basque, Bayonne, France, **15** Centre Hospitalier de Saint Denis, Saint Denis, France, **16** Centre Hospitalier Métropole Savoie, Chambéry, France, **17** Hôpital Jacques Monod – Groupe Hospitalier du Havre, Montvilliers, France, **18** Centre Hospitalier Intercommunal André Grégoire, Montreuil, France, **19** Centre Hospitalier Universitaire de Fort-de-France, Fort de France, Martinique, France, **20** Centre Hospitalier de Mayotte, Mayotte, France, **21** Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France, **22** Centre Hospitalier Public du Cotentin, Cherbourg-en-Cotentin, France, **23** Centre Hospitalier Territorial Gaston-Bouret, Dumbéa, Nouvelle Calédonie, France, **24** Grand Hôpital de l'Est Francilien, Meaux, France, **25** Centre Hospitalier de Lens, Lens, France, **26** Centre Hospitalier de Saint-Brieuc, Saint-Brieuc, France, **27** Hôpital René Dubos, Pontoise, France, **28** Centre Hospitalier de Pau, Pau, France, **29** Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais – Franck Joly, Saint-Laurent du Maroni, Guyane Française, France, **30** Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France, **31** Hôpital Robert Debré, Paris, France

* jean-bernard.gouyon@chu-reunion.fr

OPEN ACCESS

Citation: Gouyon B, Martin-Mons S, Iacobelli S, Razafimahafa H, Kermorvant-Duchemin E, Brat R, et al. (2019) Characteristics of prescription in 29 Level 3 Neonatal Wards over a 2-year period (2017–2018). An inventory for future research. PLoS ONE 14(9): e0222667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222667>

Editor: Umberto Simeoni, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, FRANCE

Received: April 19, 2019

Accepted: September 3, 2019

Published: September 19, 2019

Copyright: © 2019 Gouyon et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This study is part of a European research program FEDER number 2014-34018 (https://ec.europa.eu/regional_policy/en/funding/erdf) about benchmark of prescription in NICUs. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Abstract

Objectives

The primary objective of this study is to determine the current level of patient medication exposure in Level 3 Neonatal Wards (L3NW). The secondary objective is to evaluate in the first month of life the rate of medication prescription not cited in the Summary of Product Characteristics (SmPC). A database containing all the medication prescriptions is collected as part of a prescription benchmarking program in the L3NW.

Material and methods

The research is a two-year observational cohort study (2017–2018) with retrospective analysis of medications prescribed in 29 French L3NW. Seventeen L3NW are present since the

Competing interests: Dr Beatrice Gouyon (1st author) was in charge of the B-PEN program (Benchmarking of Prescription in Neonatology) in the research center (CEPOI) from 2012 to 2016. Her employer was the University Hospital of La Réunion. Then Dr B. Gouyon left the CEPOI to take the lead of a new start-up (LogipremF comp.) responsible for the development of the prescription software Logipren and its implementation in the NICUs of the B-PEN network. This change of affiliation has been contracted with the University Hospital of La Réunion, after authorization from the "Commission de Déontologie de la Fonction Publique" was obtained. Dr B. Gouyon remained closely involved in the research project issued from the B-PEN database particularly in setting of the data warehouse, treatment of data and writing of this manuscript. Pr J-B. Gouyon (the corresponding author) has no function, no shares, no role, nor any financial relationship in and with the LogipremF company. Additionally, he has no other competing interests. As a corresponding author and to the best of my knowledge, other authors have no potential conflicts of interest. This does not alter our adherence to all PLOS ONE policies on sharing data and materials.

beginning of the study and 12 have been progressively included. All neonatal units used the same computerized system of prescription, and all prescription data were completely de-identified within each hospital before being stored in a common data warehouse.

Results

The study population includes 27,382 newborns. Two hundred and sixty-one different medications (International Nonproprietary Names, INN) were prescribed. Twelve INN (including paracetamol) were prescribed for at least 10% of patients, 55 for less than 10% but at least 1% and 194 for less than 1%. The lowest gestational ages (GA) were exposed to the greatest number of medications (18.0 below 28 weeks of gestation (WG) to 4.1 above 36 WG) ($p < 0.0001$). In addition, 69.2% of the 351 different combinations of an medication INN and a route of administration have no indication for the first month of life according to the French SmPC. Ninety-five percent of premature infants with GA less than 32 weeks received at least one medication not cited in SmPC.

Conclusion

Neonates remain therapeutic orphans. The consequences of polypharmacy in L3NW should be quickly assessed, especially in the most immature infants.

Introduction

Neonates in neonatal intensive care units (NICU) are exposed to the highest rates of unlicensed and off-label (UOL) medication prescription as compared to all hospitalized patients [1–4]. These babies have also the greatest risk of medication errors and adverse medication events [5]. The scarcity of high quality randomized controlled trials is considered the main contributor to this situation. Post-marketing medication surveillance should be particularly valuable in neonatal wards where information about medication efficacy and safety is so limited and insufficient [3, 4, 6].

A comprehensive and extensive systematic review of observational studies until the year 2016 [3] identified neonatal studies encompassing all medication classes. The most commonly reported medication studies were anti-infectives for systemic use followed by medications for cardiovascular system, nervous system and respiratory system. A more recent systematic review added 30 papers [4] and showed the diversity in the countries at the origin of the publications. The retained studies were either general or more specific of some International Non-proprietary Names (INN) and medication categories, such as anti-infectives, inotropics, surfactant, nitric oxide, narcotics-sedatives, caffeine, histamine-2 receptor antagonists and proton pump inhibitors. This list can be completed by recent papers focused on corticosteroids [7], antihypertensives [8] and paralyzers [9].

This study is the first part of a benchmarking program on prescription in neonatology, based on a single database of all electronic prescriptions performed over a 2-year period in 29 French Level 3 neonatal wards (i.e. with neonatal intensive care, intermediate care and neonatal medicine). The primary objective of this study is to determine the current level of patient medication exposure in the Level 3 Neonatal Wards (L3NW) from admission to discharge. The secondary objective is to evaluate the rate of exposure to medications not cited in the Summary of Product Characteristics (SmPC) for an administration in the first month of life.

Material and methods

The Level 3 Neonatal Wards of the study

From January 1, 2017 to December 31, 2018, twenty-nine L3NW engaged in a benchmarking program of neonatal medication prescribing practices (B-PEN program). Seventeen L3NW have been involved since the beginning, while another 12 have progressively joined the program. Prescription data were collected in the L3NW through a computerized order-entry system (CPOE) associated with a Clinical Decision Support System (CDS) (Logipren comp.). The study is limited to two years of data collection (2017–2018) to limit heterogeneity due to the progressive recruitment of neonatal services and changes in prescribing practice over a longer period, such as have already reported others [10].

Characteristics of the CPOE/CDS system and its reference formulary

Characteristics of the CPOE/CDS system have been previously described [11]. Briefly, this system allows medication prescription according to indication, GA, postnatal age, post-conceptual age, body weight at the day of prescription. The CPOE/CDS system provides a complete prescription made from a reference formulary of 450 Medication INN. The reference formulary is based on French (European) SmPC for licensed medications (<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex>). For UOL medications specifications of the Pediatric & Neonatal Dosage Handbook [12] and the medical literature are used as reference. All electronic prescriptions are automatically and totally stored in local computer servers. Monthly they are fully anonymized (de-identification) within each participating hospital before being sent to the same data warehouse for subsequent analysis. The authorization to do so was given by the National Commission for Data Protection and Privacy (CNIL: DE-2015-099, DE-2017-410) and complies with the most recent French regulation MR-003 which governs research in the health field without obtaining consent [13].

Recorded data

Data systematically recorded for each prescription have been previously published [11], and are the following:

- Medication INN,
- Date of prescription,
- Indications of medication prescription,
- Dose (international units): unitary dose/kg and inter-dose intervals if discontinuous administration; dose/kg/h or /m in if continuous administration; daily dose/kg, loading and maintenance doses when applied (i.e. caffeine, analgesics, antimicrobials),
- Route of administration,
- Preparation modalities with the reconstitution solute, detail of the dilution process when multiple dilutions are required, the volume of rinsing and the volume of perfusion tubing to be added to the total medication volume,
- Report of adverse side effects by prescribers; nine alerts which warn prescribers when an item value is out of the recommended range or when a medication is outside the specifications of the formulary reference or when the body weight has changed by +/- 10%,

- Some clinical information are stored: date of birth, date at admission, gender, gestational age (completed weeks + days), in(out)born status, birth weight and daily bodyweight measures (g), vital status at discharge.

Non-inclusion criteria

The flow chart (Fig 1) shows how the population of the study was selected. All patients with a first prescription in the 29 L3NW before 28th day of life and at least one electronic medication prescription were eligible to the study.

Data/Statistical analysis

Pharmaceutical substances were identified by their INN according to WHO general guidance [14] and were categorized according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification [15]. Three experts (EG, SL, JBG) compared independently each INN to its French SmPC according to the route of administration. The search aimed to identify exposure (INN) and combinations (INN + route) not cited in the first month of life regardless of the indication, dose and frequency of administration.

The national representativeness of the study population was targeted by scrutinizing extremely (GA < 28 weeks of gestation (WG)) and very (28–31 WG) preterm infants since these two categories are constantly cared for in L3NW while this rule does not systematically apply at higher GA. National data about newborns < 32 WG admitted in L3NW were obtained from the French medico-administrative database PMSI (*Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*) which provides information on neonatal care in all public and private French hospitals. The representativeness (% of the total number of national admissions in L3NW) was calculated at each annual quarter of the study since the number of included level 3 hospitals increased gradually from 17 to 29 over the two years of the study.

Results are presented using frequency and proportion for discontinuous variables, and using the mean, standard deviation and extreme values for continuous variables. Khi-square

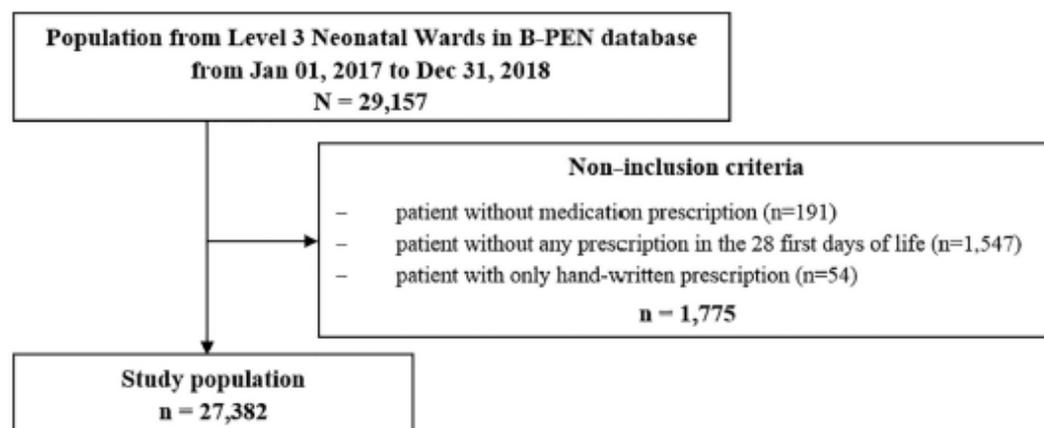


Fig 1. Flow chart diagram from the entire B-PEN program population to the population allowing the study on medication prescriptions in 29 Level 3 Neonatal Wards.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222667.g001>

Table 1. Admissions and number of medication prescriptions in the 29 Level 3 Neonatal Wards of the B-PEN network (2017–2018).

	Level 3 Neonatal Wards		Overall Level 3 Neonatal Wards
	Full period study	Partial period study	
	n = 17	n = 12	n = 29
Number of year in the study, mean (SD)	2.0 (0.0)	1.0 (0.5)	1.6 (0.6)
Number of admissions, mean (SD)	1220.1 (532.4)	553.3 (434.5)	944.2 (589.7)
[Min–Max]	[618.0–2391.0]	[121.0;1614.0]	[121.0–2391.0]
Number of monthly admissions, mean (SD)	50.8 (22.2)	42.1 (16.9)	47.2 (20.3)
[Min–Max]	[25.8–99.6]	[23.2;86.0]	[23.2–99.6]
Number of different prescribed medication INN, mean (SD)	113.6 (22.8)	84.5 (21.0)	101.6 (26.1)
[Min–Max]	[76.0–176.0]	[41.0;118.0]	[41.0–176.0]

INN, International non-proprietary name.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222667.t001>

tests and Spearman correlation coefficient are used. Statistical analysis was conducted using SAS[®] software (Version 9.4, SAS Institute, North Carolina, USA).

Results

Level 3 Neonatal Wards

Neonates were included in this retrospective research as soon as their respective L3NW began to use the CPOE/CDS system of the B-PEN network (Table 1).

The mean contribution of each L3NW to the population of the database was 3.4% (min = 0.4; max = 8.7). Due to the progressive increase in L3NW all along the study period the national representativeness of the study population progressively increased for preterm infants below 32 weeks (Fig 2).

Population characteristics

Among all hospitalized newborns the main reason of non-inclusion was admission after 28 days of life (5.3% of hospitalized population). Finally, the study population was made up of 27,382 hospitalized neonates with a mean GA of 35.4 (SD = 4.3) weeks and a mean birth weight of 2,458 g (SD = 945). Other demographic characteristics are presented in Table 2.

The mean for estimated length of stay (LOS) was 14.6 days and LOS decreased when GA increased from 47.0 days below 28 WG to 6.4 days above 36 WG ($r = -0.55$, $p < 0.0001$) (Table 3). Overall mortality rate was 2.4% and it decreased when GA increased from 17.2% below 28 WG to 1.3% above 36 WG ($p < 0.0001$) (Table 3).

Characteristics of medication prescription

The mean of medication INN per L3NW was 101.6 (min = 41; max = 176). This number was 113.6 (min = 76; max = 176) for the 17 neonatal wards concerned by the entire study period (Table 1).

Overall the mean number of prescribed medication INN over the hospital stay was 6.2 (SD = 5.7). The mean medication INN number given to neonates in L3NW is significantly increased in preterm infants below 35 WG, the highest exposure being recorded in the extremely preterm neonates (18.0 below 28 WG and 4.1 above 36 WG) ($r = -0.54$; $p < 0.0001$).

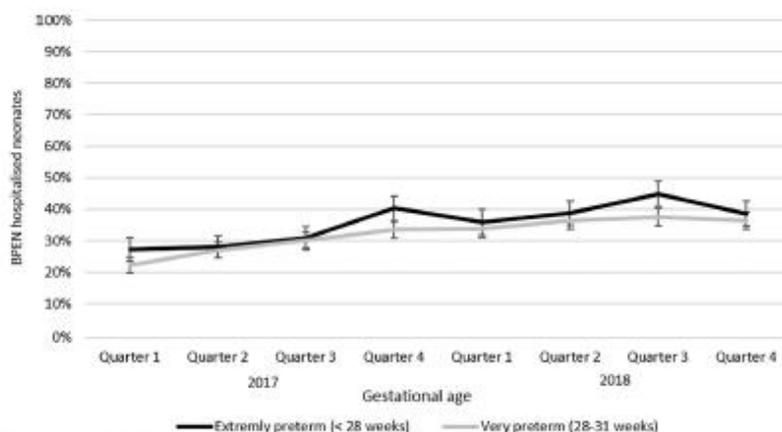


Fig 2. Part of the French extremely and very preterm infants (PMSI data) cared for in the Level 3 Neonatal Wards of the B-PEN network (2017–2018).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222667.g002>

The mean of postnatal age at first prescription was 2.2 day (SD = 5.1). Overall 78.9% of the first prescription were made in the first two days of life and 88.7% in the first week. The mean of the postnatal age at last prescription was 15.8 (SD = 19.5) days (Table 3).

The leading ATC groups (S1 Table), concerning more than one third of NICU patients, were related to alimentary tract and metabolism (92.6% of neonates), blood and blood forming organs (78.5%), nervous system (56.1%), anti-infective for systemic use (47.6%) and sensory organs (34.4%).

Exposition to medication INN

Neonatal exposition to medication INN is shown in Tables 4, 5 and 6 and supporting information to these tables in S2, S3 and S4 Tables, respectively.

Overall 261 different medication INN were prescribed (Tables 3 and 4 and S2 Table):

- 12 medication INN to at least 10% of the patients: vitamin D (89.8%) given alone (55.1%) or in association with vitamins A, E, C (46.0%), phytomenadione (76.2%), paracetamol (i.e.

Table 2. Characteristics of the 27,382 neonates cared for in the 29 French Level 3 Neonatal Wards of the B-PEN network (2017–2018).

	Hospitalized neonates n = 27382
Male, n (%)	15017 (54.8)
Multiple pregnancy, n (%)	2805 (10.2)
Birth weight (g), mean (SD)	2457.8 (944.5)
Gestational age (weeks), mean (SD)	35.4 (4.3)
Gestational age categories (weeks), n (%)	
< 27	1740 (6.4)
[28–31]	3293 (12.0)
[32–36]	9350 (34.1)
≥ 37	12999 (47.5)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222667.t002>

Table 3. Clinical characteristics by gestational age for the 27,382 neonates cared for in the 29 L3NW of the B-PEN program (2017–2018).

	Gestational age (weeks)				Hospitalized neonates n = 27382
	≤ 27 n = 1740	[28–31] n = 3293	[32–36] n = 9350	≥ 37 n = 12999	
Length of stay (days), mean (SD)	47.0 (38.2)	32.3 (22.7)	13.8 (12.7)	6.4 (8.5)	14.6 (19.5)
Mortality rate at discharge, n (%)	299 (17.2)	98 (3.0)	90 (1.0)	174 (1.3)	661 (2.4)
Postnatal age at first prescription (days), mean (SD)	1.7 (5.2)	1.1 (3.9)	1.1 (3.4)	3.3 (6.1)	2.2 (5.1)
Postnatal age at last prescription (days), mean (SD)	47.7 (37.5)	32.4 (22.5)	13.8 (12.9)	8.6 (10.1)	15.8 (19.5)
Number of prescribed medication INN, mean (SD)	18.0 (8.2)	11.0 (5.5)	5.4 (3.6)	4.1 (3.5)	6.2 (5.7)
Neonates with at least one INN drug prescription without any citation in SmPC, n (%)	1705 (98.0)	3070 (93.2)	6658 (71.2)	5088 (39.1)	16876 (61.6)

INN, International non-proprietary name; SmPC, Summary of product characteristics.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222667.t003>

acetaminophen) (36.9%), gentamicin (32.4%), caffeine (28.6%), cefotaxime (26.9%), rifamycin by ocular route (26.9%), iron (24.0%), amoxicillin (23.7%), folic acid (14.0%), amikacin (10.3%) and vancomycin (10.1%);

- 55 medication INN were administrated to less than 10% of patients but at least 1%;

Table 4. Exposed neonates to the 20 medication International Non-proprietary Names most prescribed by gestational age in 29 French Level 3 Neonatal Wards (2017–2018).

	Exposed neonates by gestational age (weeks)				Neonates exposed n = 27382
	≤ 27 n = 1740	[28–31] n = 3293	[32–36] n = 9350	≥ 37 n = 12999	
Medication INN prescription, n (%)					
All Vitamin D	1234 (70.9)	2906 (88.3)	8770 (93.8)	11682 (89.9)	24592 (89.8)
Vitamin D alone	400 (23.0)	955 (29.0)	4627 (49.5)	9096 (70.0)	15078 (55.1)
Vitamin A, D, E, C	1154 (66.3)	2657 (80.7)	5702 (61.0)	3089 (23.8)	12602 (46.0)
Phytomenadione	1673 (96.1)	3170 (96.3)	8217 (87.9)	7795 (60.0)	20855 (76.2)
Paracetamol (acetaminophen)	1141 (65.6)	1566 (47.6)	2669 (28.5)	4733 (36.4)	10109 (36.9)
Gentamicin	1202 (69.1)	1690 (51.3)	2355 (25.2)	3618 (27.8)	8865 (32.4)
Caffeine	1634 (93.9)	3177 (96.5)	2785 (29.8)	233 (1.8)	7829 (28.6)
Cefotaxime	1399 (80.4)	1854 (56.3)	1954 (20.9)	2154 (16.6)	7361 (26.9)
Rifamycin	767 (44.1)	1367 (41.5)	3151 (33.7)	2075 (16.0)	7360 (26.9)
Iron	1053 (60.5)	2323 (70.5)	2825 (30.2)	358 (2.8)	6559 (24.0)
Amoxicillin	537 (30.9)	773 (23.5)	1707 (18.3)	3476 (26.7)	6493 (23.7)
Folic acid	591 (34.0)	1329 (40.4)	1646 (17.6)	276 (2.1)	3842 (14.0)
Amikacin	539 (31.0)	581 (17.6)	700 (7.5)	993 (7.6)	2813 (10.3)
Vancomycin	1069 (61.4)	740 (22.5)	430 (4.6)	513 (3.9)	2752 (10.1)
Sufentanil	753 (43.3)	424 (12.9)	536 (5.7)	913 (7.0)	2626 (9.6)
Midazolam	679 (39.0)	297 (9.0)	460 (4.9)	887 (6.8)	2323 (8.5)
Epoetin alfa	905 (52.0)	1178 (35.8)	133 (1.4)	12 (0.1)	2228 (8.1)
Morphine	667 (38.3)	305 (9.3)	385 (4.1)	835 (6.4)	2192 (8.0)
Atropine	575 (33.0)	511 (15.5)	419 (4.5)	438 (3.4)	1943 (7.1)
Furosemide	769 (44.2)	402 (12.2)	257 (2.7)	470 (3.6)	1898 (6.9)
Tobramycin	294 (16.9)	466 (14.2)	535 (5.7)	320 (2.5)	1615 (5.9)
Ketamine	388 (22.3)	355 (10.8)	326 (3.5)	421 (3.2)	1490 (5.4)

INN, International non-proprietary name

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222667.t004>

Table 5. Exposed neonates to the 20 medication International Non-proprietary Names most prescribed by route of administration in 29 French Level 3 Neonatal Wards (2017–2018).

Medication INN prescription, n (%)	Exposed neonates by route of administration n = 27382				
	Injectable	Oral	Respiratory	Ocular / Cutaneous	Others route
All Vitamin D	44 (0.2)	24589 (89.8)	-	-	-
Vitamin D alone	44 (0.2)	15045 (54.9)	-	-	-
Vitamin A, D, E, C	-	12602 (46.0)	-	-	-
Phytomenadione	11210 (40.9)	15803 (57.7)	-	-	-
Acetaminophen	6377 (23.3)	6930 (25.3)	-	-	21 (0.1)
Gentamicin	8865 (32.4)	-	-	3 (0.0)	-
Caffeine	7006 (25.6)	5969 (21.8)	-	-	-
Cefotaxime	7361 (26.9)	-	-	-	-
Rifamycin	-	-	-	7360 (26.9)	-
Iron	79 (0.3)	6553 (23.9)	-	-	-
Amoxicillin	6456 (23.6)	159 (0.6)	-	-	-
Folic acid	-	3842 (14.0)	-	-	-
Amikacin	2812 (10.3)	-	-	2 (0.0)	-
Vancomycin	2752 (10.1)	-	-	-	-
Sufentanil	2626 (9.6)	-	-	-	-
Midazolam	2292 (8.4)	17 (0.1)	-	-	62 (0.2)
Epoetin alfa	1089 (4.0)	-	-	-	1708 (6.2)
Morphine	1721 (6.3)	770 (2.8)	-	-	-
Atropine	1938 (7.1)	-	-	10 (0.0)	16 (0.1)
Furosemide	1618 (5.9)	636 (2.3)	-	-	-
Tobramycin	4 (0.0)	-	-	1611 (5.9)	-
Ketamine	1454 (5.3)	-	-	-	54 (0.2)

INN, International non-proprietary name

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222667.t005>

- 194 medication INN (74% of medications) were administrated to less than 1% of patients each.

Table 4 shows the exposure to each of the 20 most prescribed medication INN at each GA group. Among these 20 leading medications 7 are antibiotics, 5 are analgesic or sedative medications and 5 are in the field of nutrition-metabolism.

Examining the 67 most prescribed medications (S2 Table) the group with GA below 28 WG presented the highest exposure rate for 55 INN (82.1%). The 28–31 weeks group presented the highest exposure rate for 9 INN (11.9%) and the second highest exposure rate for 51 INN (71.6%).

Patients were prescribed 351 different combinations of medication INN and routes of administration of which 149 were injectable and 126 were oral (Table 5 and S3 Table). Other less frequent routes were respiratory (n = 9), cutaneous (n = 20), ocular (n = 22) and various (n = 25). Among the 351 combinations (INN by route of administration), 243 (69.2%) were not cited for use in the first month of life according to the French SmPC.

Overall 61.6% of neonates were prescribed at least one medication INN without any citation in SmPC for prescription in the first month of life. The highest rate was recorded in the extremely preterm neonates (98.0% below 28 WG to 39.1% above 37 WG) (p < 0.0001) (Table 3). Among INN prescribed without any SmPC (Table 6 and S4 Table), the 3 most

Table 6. The Top 20 medication International Non-proprietary Names without any citation in Summary of Product Characteristics most prescribed by gestational age in 29 French Level 3 Neonatal Wards (2017–2018).

Medication INN prescription, n (%)	Exposed neonates to medication INN without any citation in SmPC * by gestational age (weeks)				Neonates exposed medication INN without any citation in SmPC * n = 27382
	≤ 27	[28–31]	[32–36]	≥ 37	
	n = 1740	n = 3293	n = 9350	n = 12999	
Rifamycin	767 (44.1)	1367 (41.5)	3151 (33.7)	2075 (16.0)	7360 (26.9)
Acetaminophen	1141 (65.6)	1566 (47.6)	2669 (28.5)	16 (0.1)	5392 (19.7)
Folic acid	591 (34.0)	1329 (40.4)	1646 (17.6)	276 (2.1)	3842 (14.0)
Sufentanil	753 (43.3)	424 (12.9)	536 (5.7)	913 (7.0)	2626 (9.6)
Morphine	667 (38.3)	305 (9.3)	385 (4.1)	835 (6.4)	2192 (8.0)
Atropine	575 (33.0)	511 (15.5)	419 (4.5)	438 (3.4)	1943 (7.1)
Ketamine	388 (22.3)	355 (10.8)	326 (3.5)	421 (3.2)	1490 (5.4)
Lactobacillus	208 (12.0)	461 (14.0)	557 (6.0)	231 (1.8)	1457 (5.3)
Esomeprazole	161 (9.3)	210 (6.4)	338 (3.6)	695 (5.3)	1404 (5.1)
Calcium folinate	194 (11.1)	484 (14.7)	572 (6.1)	54 (0.4)	1304 (4.8)
Glycerin	226 (13.0)	441 (13.4)	401 (4.3)	163 (1.3)	1231 (4.5)
Hydrocortisone	632 (36.3)	177 (5.4)	99 (1.1)	168 (1.3)	1076 (3.9)
Metronidazole	316 (18.2)	264 (8.0)	252 (2.7)	195 (1.5)	1027 (3.8)
Insulin	597 (34.3)	269 (8.2)	69 (0.7)	50 (0.4)	985 (3.6)
Propofol	203 (11.7)	245 (7.4)	224 (2.4)	237 (1.8)	909 (3.3)
Spirolactone	464 (26.7)	300 (9.1)	64 (0.7)	55 (0.4)	883 (3.2)
Sodium alginate and sodium bicarbonate	101 (5.8)	194 (5.9)	229 (2.4)	252 (1.9)	776 (2.8)
Sodium chloride	125 (7.2)	262 (8.0)	220 (2.4)	76 (0.6)	683 (2.5)
Nalbuphine	76 (4.4)	102 (3.1)	165 (1.8)	291 (2.2)	634 (2.3)
Budesonide	335 (19.3)	147 (4.5)	41 (0.4)	109 (0.8)	632 (2.3)

INN, International non-proprietary name SmPC, Summary of product characteristics.

* without any citation for the combination of the medication INN and its route of administration

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222667.t006>

prescribed were rifamycin (ocular) for 26.9% of treated neonates, paracetamol (i.e. acetaminophen) for 19.7% and folic acid for 14.0% (Table 6).

Discussion

This retrospective observational study seeks to provide better knowledge of the medications prescribed in L3NW. It is based on recent data collected over a 2-year period from 27,382 neonates hospitalized in 29 of the 68 French L3NW (42.6%). Overall a limited number of medication INN were prescribed with an unequal distribution among neonates since only twelve of the 261 (4.60%) medication INN were given to more than 10% of the population and 194 (74.3%) to less than 1%. Medication INN not cited in SmPC represented 69.2% of medication prescriptions. The most immature infants (GA < 32 WG) were exposed to the higher rates for both total and not cited medication INN.

Comparison to other studies on medications use in NICU is done through both recent extensive systematic reviews of these studies [2–4] and some large epidemiological studies [10].

Compared to other studies, this cohort is characterized by the fact that all L3NW participate in the same program of comparative analysis of their prescriptions (B-PEN program) and the

study describes the initial situation before any structured action to modify prescribing practices.

The cornerstone of the B-PEN program is a CPOE / CDS system implemented in all L3NW involved in the program. It is powered by a reference therapeutic formulary. This formulary is not totally mandatory for the teams as it allows some modifications in a structured and controlled manner to fit at best with local therapeutic habits. Each month, a complete anonymization (deidentification) of electronic prescription files is performed locally in each participating hospital before sending the prescriptions to a common data warehouse [11].

The 261 prescribed medication INN are fewer as compared to the 409 medications recorded in the administrative data base of the Pediatrix Medical Group in 2006 [16] but this number is higher than the 229 medications reported in the same hospital network in 2014 [10]. This number is also well below the 450 medication INN of the general reference formulary initially proposed to each center and the 1008 generic medications recently identified in 42 US pediatric intensive care units [17].

This French cohort was similar to the Pediatrix one [10] for the mean number of medications given to the overall population ($n = 4$) and the huge mean number recorded in both US ELBW neonates (mean = 17) and in French extremely preterm neonates (mean = 18). Overall extremely preterm infants are exposed to six times more medication INN than at term newborns cared for in L3NW.

This trend is probably universal since it was also recently observed in Italy, Brazil and Germany [18–20] and this study adds precision showing that almost all medications are concerned by a preeminent use in the preterm neonates born before 32 WG as they have the highest exposure rate for 64 of the 67 most prescribed medications in L3NW.

This study also shows large variations in medication exposure rate (from 76 to 176) between the 17 L3NW which were included at the onset of this study and were fully and similarly observed over a 2 year-period. A similar variability was recently highlighted between four Dutch NICU for a total of 181 different medication INN [21]. A large part of studies agree on the variability in the medication prescription between centers [2–4] but also between countries [22]. Explaining the variability between L3NW is out of the scope of this study but it is worth noting that this variability is observed while the same CPOE system was used everywhere. Thus the variability may rely on differences between neonatal populations in L3NW and/or a lack of guidelines thus giving a large place to local experience and local therapeutic habits.

Even if a high exposure rate (above 10% of patients) is limited to 12 medication INN, six of them are antibiotics either systemic (amoxicilline, cefotaxime, gentamicin, amikacine, vancomycin) or ocular (rifamycin). The most commonly used medications in this French serie are close to findings in 19 other studies performed over 12 countries [1–4]. For instance the "Top Ten" of the most prescribed medication INN is partially shared with the Netherlands [21], i.e.: phytomenadione (vitamin K), cholecalciferol (vitamin D), caffeine, amoxicillin, gentamicin, paracetamol (i.e. acetaminophen). However the last large US study only found ampicillin, gentamicin and vancomycin in the group of the most prescribed medications [10].

Given the universally unfavorable evolution of antibiotic resistance and the harmful consequences of antibiotic pressure on the spectrum of neonatal diseases [23], the monitoring of antibiotic therapy in all L3NW is an effort that have proved ultimately productive by the effectiveness of the resulting preventive actions [24].

Practically this study points out a high prescription rate of cefotaxime in very preterm infants (80.4% below 28 WG, 56.3% at 28–31 weeks; 20.9% at 32–36 weeks and 16.6% above 36 weeks) thus suggesting a high level of bacteriologically Gram negative sepsis. However

Puopolo et al. [25] recently showed that the group of US ELBW infants (22–28 WG) at high risk of early onset sepsis (EOS) had a bacteriologically proven infection rate as low as 2.5%. If the trend in Gram negative EOS is similar in France a limitation of cefotaxime consumption in the French L3NW will be a challenge. Seeing that the B-PEN network represent 42.6% of French NICU in 2018 as well as 40% of hospital admissions of preterm infants below 32 WG, a continuous monitoring of antibiotics will have to be enlarged both quantitatively and qualitatively (more clinical and bacteriological data) for an optimized guidance of antibiotics strategy in neonatal wards.

The high prevalence of paracetamol prescription in this study exemplifies an unexpected new trend as it ranked 3rd and was prescribed to 36.9% of patients. This trend was lacking in the recent Krzyzaniak's literature reviews [1–4] as paracetamol was not among the 20 most commonly medications prescribed in NICU. A specific study on paracetamol in French L3NW is all the more necessary as the highest prescription rate is observed in preterm infants particularly below 32 WG whereas the French SmPC for paracetamol limits its administration to term babies. It is worth noting that the rate of paracetamol prescription is not equivalent to its rate of administration which can depend on the results of pain scores assessment.

It is recognized that NICU patients mainly receive UOL medications, the highest incidence being in the most immature infants. Whatever the country the risk of exposure to an unlicensed medication ranged from 11% to 69% and from 33% to 96% for off-label medications [18–20, 26–32].

This study shows that even ignoring the medication's indication, dose and frequency of administration, but only considering the route of administration for each medication INN, 69.2% of prescribed combinations are not cited in the SmPC for use in the first month of life thus making them automatically UOL. In the years 2010 a similar result (62%) has been found in Germany [20]. This study also shows that the risk of being prescribed a not-cited medication exceeds 95% in premature babies under 32 WG.

This research method aims promotion of neonatal pharmacoepidemiology with some strengths and weaknesses. The database fits well with the setting up of a neonatal prescriptions registry as a witness of evidence in the real world practice. Moreover the constant recording of prescriptions is the prerequisite of a long term benchmarking of neonatal wards. Large representation of the population also offers possibilities for public health surveys.

The question of representativeness is important but will need further specific approaches. Indeed it can be suggested that hospitalized patients in the 68 French L3NW are effectively mirrored by the 29 L3NW (42.6%) of the B-PEN program that includes about 40% of the French newborns under 32 WG. The overall French population was identified via a national medico-administrative database (*Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*, PMSI) whose validity for GA has been previously shown satisfactory [33].

The main limit relies on the lack of therapeutic information after the neonatal hospitalization but also before admission in L3NW (including antenatal life and care in the delivery room). This point is well exemplified by surfactant treatment which is given to 96.3% at 22–26 WG and 58.7% at 27–31 WG in the French national epidemiological study EPIPAGE 2 [34]. However this study indicates lower exposure rates to surfactant in the L3NW (31.6% at 22–27 WG and 17.9% at 28–31 WG). Since most of the first dose of surfactant is given in the delivery room in France [34], this good clinical practice [35] explains the low incidence of surfactant administration in L3NW.

Finally, some prescriptions were handwritten (typed without any help of the CPOE) and their dosing and administration route have been electronically stored and not included in this study. They have been evaluated at 3% of prescriptions in the B-PEN data base.

Conclusion

This study shows the feasibility of a continuous record of all medications prescribed in L3NW. It arises the question of polypharmacy and potential increased medication-medication interactions in NICU, particularly in the most immature neonates [17]. The intense exposition of the preterm infants to pharmacological agents will require sufficient consideration in future studies on their short- and long-term consequences. Since neonates remain therapeutic orphans, in depth therapeutic database represents a major challenge for the health of the most immature neonates.

Supporting information

S1 Table. The Anatomical Therapeutic Chemical classification system for medications prescribed to 27,382 neonates cared for in 29 French Level 3 Neonatal Wards (2017–2018). (DOCX)

S2 Table. Exposed neonates to the less prescribed medication International Non-Proprietary Names by gestational age in 29 French Level 3 Neonatal Wards (2017–2018). (DOCX)

S3 Table. Exposed neonates to the less prescribed medication International Non-Proprietary Names by route of administration in 29 French Level 3 Neonatal Wards (2017–2018). (DOCX)

S4 Table. Exposed neonates to the less prescribed medication International Non-Proprietary Names without any citation in Summary of Product Characteristics by gestational age in 29 French Level 3 Neonatal Wards (2017–2018). (DOCX)

S1 Data. Admission and medication INN prescription by hospital. (XLSX)

S2 Data. Demographical and clinical patient characteristics. (XLSX)

S3 Data. Exposed neonates to medication INN. (XLSX)

S4 Data. Exposed neonates to injectable medication INN. (XLSX)

S5 Data. Exposed neonates to oral medication INN. (XLSX)

S6 Data. Exposed neonates to respiratory medication INN. (XLSX)

S7 Data. Exposed neonates to ocular or cutaneous medication INN. (XLSX)

S8 Data. Exposed neonates to other administration route medication INN. (XLSX)

S9 Data. Exposed neonates to medication INN without any citation in SmPC. (XLSX)

Acknowledgments

We thank all doctors and nurses who accepted the principle of continuous benchmarking as a way for an improved quality of care. Export of deidentified data, linkage between the CPOE/CDS system and hospital informatics systems were all made possible thanks to informatics department in each hospital.

We also thank Ms Isabelle Germain for her efficient assistance in the preparation of the manuscript.

The participant hospitals were:

- Centre d'Etudes Périnatales de l'Océan Indien (EA 7388), Centre Hospitalier Universitaire de La Réunion -Site Sud, avenue François Mitterrand, Saint Pierre, La Réunion, 97448
- Centre Hospitalier Sud Francilien, 40 avenue Serge Dassault, Corbeil-Essonnes, 91100
- Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, 149 rue de Sèvres, Paris, 75015
- Centre Hospitalier Régional d'Orléans, 14 avenue de l'Hôpital, Orléans, 45100
- Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 avenue de Verdun, Créteil, 94000
- Centre Hospitalier Andrée-Rosemon, Avenue des Flamboyants, Cayenne Guyane Française, 97306
- Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie, Avenue de la Côte de Nacre, Caen, 14000
- Centre Hospitalier d'Arras, 3 Boulevard Georges Besnier, Arras, 62000
- Centre Hospitalier Universitaire de La Réunion—Site Nord, Allée des Topazes, Saint Denis, La Réunion 97400
- Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, 2 rue de la Milétrie, Poitiers, 86021
- Centre Hospitalier Universitaire de Lille, 2 avenue Oscar Lambret, Lille, 59000
- Centre Hospitalier Intercommunal Poissy/Saint Germain en Laye, 10 rue du Champ Gailard, Poissy, 78300
- Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, 4 rue du Professeur Robert Debré, Nîmes, 30029
- Centre Hospitalier de la Côte Basque, 13 avenue de l'Interne Jacques Loeb, Bayonne, 64100
- Centre Hospitalier de Saint Denis, 2 rue du Dr Delafontaine, Saint Denis, 93200
- Centre Hospitalier Métropole Savoie, rue Lucien Biset, Chambéry, 73000
- Hôpital Jacques Monod—Groupe Hospitalier du Havre, 29 avenue Pierre Mendès France, Montivilliers, 76290
- Centre Hospitalier Intercommunal André Grégoire, 56 Boulevard de la Boissière, Montreuil, 93100
- Centre Hospitalier Universitaire de Fort-de-France, CS 90632, Fort de France Cedex, Martinique, 97261
- Centre Hospitalier de Mayotte, rue de l'Hôpital, Mamoudzou, Mayotte, 97600
- Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre, Lieu-dit, Les Abymes, Guadeloupe, 97139

- Centre Hospitalier Public du Cotentin, 46 rue du Val de Saire, Cherbourg-en-Cotentin, 50100
- Centre Hospitalier Territorial Gaston-Bourret, 110 Boulevard Joseph Wamytan, Dumbéa, Nouvelle Calédonie, 98835
- Grand Hôpital de l'Est Francilien, 6–8 rue Saint-Fiacre, Meaux, 77100
- Centre Hospitalier de Lens, 99 route de la Bassée, Lens, 62300
- Centre Hospitalier de Saint-Brieuc, 10 rue Marcel Proust, Saint-Brieuc, 22000
- Hôpital René Dubos, 6 avenue de l'Île de France, Pontoise, 95300
- Centre Hospitalier de Pau, 4 Boulevard Hauterive, Pau, 64000
- Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais—Franck Joly, 16 Bd du Général de Gaulle, Saint-Laurent du Maroni, Guyane Française, 97393
- Hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, 26 avenue du Dr Arnauld Netter, Paris, 75012
- Hôpital Robert Debré, AP-HP, 48 Boulevard Sérurier, Paris, 75019

Author Contributions

Conceptualization: Béatrice Gouyon, Jean-Bernard Gouyon.

Data curation: Simon Lorrain, Anaëlle Pignolet.

Formal analysis: Simon Lorrain.

Funding acquisition: Jean-Bernard Gouyon.

Investigation: Béatrice Gouyon, Silvia Iacobelli, Hasinirina Razafimahefa, Elsa Kermorvant-Duchemin, Roselyne Brat, Laurence Caeymaex, Yvan Couringa, Ceneric Alexandre, Catherine Lafon, Duksha Ramful, Francesco Bonsante, Guillaume Binson, Florence Flamein, Amélie Moussy-Durandy, Massimo Di Maio, Gaël Mazeiras, Olivier Girard, Cécile Desbruyères, Julien Mourdie, Guillaume Escourrou, Olivier Flechelles, Soumeth Abasse, Jean-Marc Rosenthal, Anne-Sophie Pages, Marine Dorsi, Léila Karaoui, Abdellah ElGellab, Florence Le Bail Dantec, Mohamed-Amine Yangui, Karine Norbert, Yaovi Kugbe, Alexandre Lapillonne, Delphine Mitanchez.

Methodology: Séverine Martin-Mons, Evelyne Jacqz-Aigrain, Jean-Bernard Gouyon.

Project administration: Jean-Bernard Gouyon.

Software: Simon Lorrain, Anaëlle Pignolet.

Supervision: Jean-Bernard Gouyon.

Validation: Silvia Iacobelli, Hasinirina Razafimahefa, Elsa Kermorvant-Duchemin, Roselyne Brat, Laurence Caeymaex, Yvan Couringa, Ceneric Alexandre, Catherine Lafon, Duksha Ramful, Francesco Bonsante, Guillaume Binson, Florence Flamein, Amélie Moussy-Durandy, Massimo Di Maio, Gaël Mazeiras, Olivier Girard, Cécile Desbruyères, Julien Mourdie, Guillaume Escourrou, Olivier Flechelles, Soumeth Abasse, Jean-Marc Rosenthal, Anne-Sophie Pages, Marine Dorsi, Léila Karaoui, Abdellah ElGellab, Mohamed-Amine Yangui, Karine Norbert, Yaovi Kugbe, Alexandre Lapillonne, Delphine Mitanchez.

Visualization: Florence Le Bail Dantec, Elodie Marie Garnier.

Writing – original draft: Béatrice Gouyon, Simon Lorrain, Jean-Bernard Gouyon.

Writing – review & editing: Béatrice Gouyon, Séverine Martin-Mons, Silvia Iacobelli, Hasi-nirina Razafimahefa, Elsa Kermorvant-Duchemin, Roselyne Brat, Laurence Caeymaex, Yvan Courcinga, Ceneric Alexandre, Catherine Lafon, Duksha Ramful, Francesco Bonsante, Guillaume Binson, Florence Flamein, Amélie Moussy-Durandy, Massimo Di Maio, Gaël Mazeiras, Olivier Girard, Cécile Desbruyeres, Julien Mourdie, Guillaume Escourrou, Olivier Flechelles, Soumeth Abasse, Jean-Marc Rosenthal, Anne-Sophie Pages, Marine Dorsi, Léila Karaoui, Abdellah ElGellab, Florence Le Bail Dantec, Mohamed-Amine Yanguï, Karine Norbert, Yaovi Kugbe, Simon Lorrain, Anaëlle Pignolet, Elodie Marie Garnier, Alexandre Lapillonne, Delphine Mitanchez, Evelyne Jacqz-Aigrain, Jean-Bernard Gouyon.

References

1. Laughon MM, Avant D, Tripathi N, Homik CP, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, et al. Drug labeling and exposure in neonates. *JAMA pediatrics*. 2014; 168(2):130–6. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4208> PMID: 24322269
2. Krzyzaniak N, Pawlowska I, Bajorek B. Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2016; 41(6):612–20. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12440> PMID: 27578606
3. Rosli R, Dall'AF, AbdAziz N, Abdulah AH, Ming LC, Maran MM. Drug utilization on neonatal wards: A systematic review of observational studies. *Frontiers in pharmacology*. 2017; 8:27. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00027> PMID: 28228724
4. Allegaert K, Simons S, Van Den Anker J. Research on medication use in the neonatal intensive care unit. *Expert review of clinical pharmacology*. 2019; 12(4):343–53. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1580569> PMID: 30741041
5. Krzyzaniak N, Bajorek B. Medication safety in neonatal care: a review of medication errors among neonates. *Therapeutic advances in drug safety*. 2016; 7(3):102–19. <https://doi.org/10.1177/2042098616642231> PMID: 27298721
6. Fabiano V, Mamel C, Zuccotti GV. Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers: pediatric pharmacovigilance between present and future. *Expert opinion on drug safety*. 2012; 11(1):95–105. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.584531> PMID: 21548838
7. Nuytten A, Behal H, Duhamel A, Jareau P-H, Mazela J, Milligan D, et al. Evidence-based neonatal unit practices and determinants of postnatal corticosteroid-use in preterm births below 30 weeks GA in Europe. A population-based cohort study. *PloS one*. 2017; 12(1):e0170234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170234> PMID: 28114369
8. Ku LC, Zimmerman K, Benjamin DK, Clark RH, Homik CP, Smith PB. Safety of Enalapril in infants admitted to the neonatal intensive care unit. *Pediatric cardiology*. 2017; 38(1):155–61. <https://doi.org/10.1007/s00246-016-1496-2> PMID: 27826711
9. Zimmerman KO, Smith PB, Benjamin DK, Laughon M, Clark R, Traube C, et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis during Mechanical Ventilation of Premature Infants. *The Journal of pediatrics*. 2017; 180:99–104 e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.07.001> PMID: 27522446
10. Hsieh EM, Homik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin DK Jr, Smith PB. Medication use in the neonatal intensive care unit. *American journal of perinatology*. 2014; 31(9):811–22. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361933> PMID: 24347262
11. Gouyon B, Iacobelli S, Saliba E, Quantin C, Pignolet A, Jacqz-Aigrain E, et al. A Computer Prescribing Order Entry-Clinical Decision Support system designed for neonatal care: results of the 'preselected prescription' concept at the bedside. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2017; 42(1):64–8. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12474> PMID: 27882560
12. Taketomo CKH J. H.; Kraus D. M. Pediatric and neonatal dosage handbook. Lexicomp. 23th ed. Hudson: Wolters Kluwer Clinical Drug Information. 2016.
13. Legifrance. JORF N°0160. https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?sessionId=4941B11FB7C531A046EC7E6199A84A601p1q1r24s_1?cidTexte=JORFTEXT000037187443&dateTexte=8&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000037186583
14. Guidance on INN. 2017. <https://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/en/>
15. Anatomical therapeutic chemical (ATC) classification. https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_atc/en/

16. Clark RH, Bloom BT, Sptzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics*. 2006; 117(6):1979–87. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1707> PMID: 16740839
17. Dai D, Feinstein JA, Morrison W, Zuppa AF, Feudtner C. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions Among Pediatric Patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2016; 17(5):e218–28.
18. Giaroli A, Galetti S, Raschi E, Koci A, Poluzzi E, Faldella G, et al. Pattern of drug use among preterm neonates: results from an Italian neonatal intensive care unit. *Italian journal of pediatrics*. 2017; 43(1):37–46. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0354-z> PMID: 28412957
19. de Souza AS Jr., Dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Viela MG, Coelho HLL. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC pediatrics*. 2016; 16:13. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0551-8> PMID: 26795213
20. Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W. Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2010; 66(1):87–97. <https://doi.org/10.1007/s00228-009-0722-8> PMID: 19756556
21. Flint RB, van Beek F, Andriessen P, Zimmermann LJ, Llem KD, Reiss IK, et al. Large differences in neonatal drug use between NICUs are common practice: time for consensus? *British journal of clinical pharmacology*. 2018; 84(6):1313–23. <https://doi.org/10.1111/bcp.13563> PMID: 29624207
22. Porta A, Hsia Y, Doerholt K, Spyridis N, Bielicki J, Menson E, et al. Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012; 67(5):1278–86. <https://doi.org/10.1093/jac/dks021> PMID: 22378680
23. Cantley JB, Pyle AK, Wozniak PS, Hyman LS, Sánchez PJ. Early antibiotic exposure and adverse outcomes in preterm, very low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 2018; 203:62–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.036> PMID: 30172430
24. Cantley JB, Wozniak PS, Pruszyński JE, Sanchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(10):1178–84. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30205-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30205-5) PMID: 27452782
25. Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Hansen NI, Cotten CM, Stoll BJ, Sanchez PJ, et al. Identification of Extremely Premature Infants at Low Risk for Early-Onset Sepsis. *Pediatrics*. 2017; 140(5).
26. Kieran EA, O'Callaghan N, O'Donnell CP. Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta paediatrica*. 2014; 103(4):e139–42. <https://doi.org/10.1111/apa.12541> PMID: 24397831
27. Jain S, Saini SS, Chawla D, Kumar P, Dhir S. Off-label use of drugs in neonatal intensive care units. *Indian pediatrics*. 2014; 51(8):644–6. PMID: 25128998
28. Nir-Neuman H, Abu-Kishk I, Toledano M, Heyman E, Ziv-Baran T, Berkovitch M. Unlicensed and Off-Label Medication Use in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: No Change Over a Decade. *Advances in therapy*. 2018; 35(7):1122–32. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0732-y> PMID: 29949042
29. Lee JL, Redzuan AM, Shah NM. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *International journal of clinical pharmacy*. 2013; 35(6):1025–9. <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9846-0> PMID: 24022725
30. Laforgia N, Nuccio MM, Schettini F, Dell'Aera M, Gasbarro AR, Dell'Erba A, et al. Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. 2014; 56(1):57–9.
31. Horri J, Cransac A, Quantin C, Abrahamowicz M, Ferdynus C, Sgro C, et al. Frequency of dosage prescribing medication errors associated with manual prescriptions for very preterm infants. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2014; 39(6):637–41. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12194> PMID: 25060391
32. de Lima Costa HTM, Costa TX, Martins RR, Oliveira AG. Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care. *PloS one*. 2018; 13(9):e0204427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204427> PMID: 30252920
33. Quantin C, Cottenet J, Vuagnat A, Prunet C, Mouquet MC, Fresson J, et al. [Quality of perinatal statistics from hospital discharge data: comparison with civil registration and the 2010 National Perinatal Survey]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2014; 43(9):680–90. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.004> PMID: 24135017
34. Ancel PY, Goffinet F, Group E-W, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort

- study. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(3):230–8. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3351> PMID: [25621457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25621457/)
35. Sweet DG, Camielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, le Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome—2019 update. *Neonatology.* 2019; 115(4):432–50. <https://doi.org/10.1159/000499361> PMID: [30974433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30974433/)



Antibiotics Prescription Over Three Years in a French Benchmarking Network of 23 Level 3 Neonatal Wards

Séverine Martin-Mons^{1,2}, Simon Lorrain¹, Silvia Iacobelli¹, Béatrice Gouyon^{1,2}, Jean-Bernard Gouyon^{1*} and On behalf of the B-PEN Study Group

¹Centre D'Etudes Périnatales de L'Océan Indien (Université de La Réunion), CHU de La Réunion Site Sud, Saint-Pierre, France, ²Société LogiprimF, Saint-Pierre, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Wei Zhao,
Shandong University, China

Reviewed by:

Tuuli Mitsuvaht,
University of Tartu, Estonia
Robert B. Flint,
University Medical Center Rotterdam,
Netherlands

*Correspondence:

Jean-Bernard Gouyon
jean-bernard.gouyon@
univ-reunion.fr,
jean-bernard.gouyon@
chu-reunion.fr

Specialty section:

This article was submitted to
Obstetric and Pediatric Pharmacology,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 19 July 2020

Accepted: 13 November 2020

Published: 25 January 2021

Citation:

Martin-Mons S, Lorrain S, Iacobelli S,
Gouyon B and Gouyon J-B (2021)
Antibiotics Prescription Over Three
Years in a French Benchmarking
Network of 23 Level 3 Neonatal Wards.
Front. Pharmacol. 11:585018.
doi: 10.3389/fphar.2020.585018

Introduction: Prescribing antibiotics to newborns is challenging, as excess antibiotics are a risk factor for increased morbidity and mortality. The objective of this study was to describe the evolution of antibiotic exposure over three years in a large network of level 3 neonatal wards where each center is informed yearly of its own results and the results of other centers and has full autonomy to improve its performance.

Patients and Methods: This is a prospective, observational study of antibiotics prescriptions over the 2017–2019 period in a network of 23 French level 3 neonatal wards. The network relied on an internal benchmarking program based on a computerized prescription ordering system. Among others, antibiotics exposure, treatment duration, and antibiotics spectrum index were analyzed.

Results: The population consisted of 39,971 neonates (51.5% preterm), 44.3% of which were treated with antibiotics. Of the treated patients, 78.5% started their first antibiotic treatment in the first three days of life. Antibiotic exposure rate significantly declined from 2017 to 2019 (from 46.8% to 42.8%, $p < 0.0001$); this decline was significant in groups with gestational age >26 weeks, but not in the group with extremely low gestational age <27 weeks. Gentamicin, cefotaxime, amoxicillin (ampicillin), vancomycin, and amikacin were the antibiotics most prescribed. The lower the gestational age, the higher the exposure for cefotaxime, vancomycin, and amikacin. Compared to 2017, cefotaxime exposure in 2019 declined by 12.6%, but the change was only significant in the gestational age group of 32–36 weeks (17.4%) and at term (20.3%). The triple combination of antibiotics in the first three days decreased by 28.8% from 2017 to 2019, and this was significant in each gestational age group. During the study, the delayed ending of antibiotics in unconfirmed early-onset neonatal infection increased from 9.6% to 11.9%.

Conclusion: This study showed that a strategy characterized by the collection of information via a computerized order-entry system, analysis of the results by a steering committee representative of all neonatal wards, and complete autonomy of neonatal wards in the choice of prescription modalities, is associated with a significant reduction in the use of antibiotics in newborns with gestational age greater than 26 weeks.

Keywords: neonatal intensive care unit, antibiotics, preterm, neonatal ward, newborn, CPOE, benchmarking

INTRODUCTION

Prescription of antibiotics in neonatal intensive care units (NICUs) poses a unique challenge as prescription of antibiotics in excess is a risk factor for late-onset neonatal sepsis, abnormal digestive microbiota, necrotizing enterocolitis, candidemia, retinopathy of prematurity, bronchopulmonary dysplasia, and neonatal death (Alexander et al., 2011; Cotten, 2016; Essaiassen et al., 2018; Fjalstad et al., 2018; Firestein et al., 2019; Ting et al., 2019). Antibiotics overuse in neonatal wards (NWs) originates from the fear of overwhelming sepsis in an untreated infected baby, the lack of specific clinical and biological signs of neonatal infection, and the difficulty in obtaining efficient routine bacteriological examinations. These factors explain why up to 72% of neonates admitted to NICUs are given antibiotics and why this rate is the highest for the most immature babies, i.e., close to 100% in neonates with extremely low birth weight (ELBW, <1,000 g) or extremely low gestational age (ELGA, <27 weeks) (Gouyon et al., 2019). These high rates are markedly in contrast with the scarcity of proven early-onset neonatal infection (EONI), which has been rated as low as 2.5% in symptomatic ELBW infants in the United States (Puopolo et al., 2017) and at 2.3% in the United Kingdom (Cailes et al., 2018). Among NICUs of the Vermont Oxford Network, three-quarters of infants given antibiotics for >48 h did not have any culture-proven bacterial infection (Ho et al., 2018).

Therefore, limiting uncontrolled antibiotics use in NW is currently one of the main objectives for all hospital teams as well as professional authorities, hospital administration, public health organizations, and researchers. Indeed, many studies, including a recent French survey (Leroux et al., 2015), indicate that antibiotics use varies widely between NICUs (Schulman and Saiman, 2011; Flannery and Puopolo, 2018). This variability has led to two essential questions from many authors about antibiotics use in NICUs: “how much is too much—or too little?” or “when to start and when to stop” (Schulman and Saiman, 2011; Bizzarro, 2018; Flannery and Puopolo, 2018; Dona et al., 2020). Answers are complex and do not simply rely on some strict universal measures for improving antibiotics use in NICU. Local conditions, such as microbiological flora characteristics, prenatal antibiotics exposure, and prevention of perinatal streptococcal group B infection, can also necessitate local adaptation of general guidelines for antibiotics prescription in NICUs. Therefore, a detailed analysis of each local situation could lead to tailored local actions and improved performance indicators.

We hypothesized that NICU performance could be rapidly improved if each NICU team is regularly given global and detailed information about its use of antibiotics in comparison to other NICUs. Therefore, the principal objective of this study was to describe changes in antibiotic exposure (AE) over 3 years in a large benchmarking network of NW in France where each center is regularly informed of its results, as well as the results of other centers, and each center has total autonomy to ameliorate its performance (Gouyon et al., 2019).

METHODS

Study Design

This study was an exhaustive analysis of electronic prescriptions in a 23 level 3 neonatal wards (L3NWs) network. Prescriptions were automatically recorded prospectively and issued by a commercial computerized prescription order-entry system (CPOE) associated with a Clinical Decision Support (CDS) system (Logipren[®] software) between January 1st, 2017, and December 31st, 2019. Comprehensive data on antibiotic prescribing were provided once a year at a national user meeting where data from the centers and ways to improve were discussed. The main objective of the study was to analyze and evaluate annual changes in the AE rate. The secondary objective was to determine whether existing quantitative baseline measurements (days of therapy, DOTs) and a new qualitative baseline (antibiotic spectrum index, ASI) are useful.

Neonatal Wards

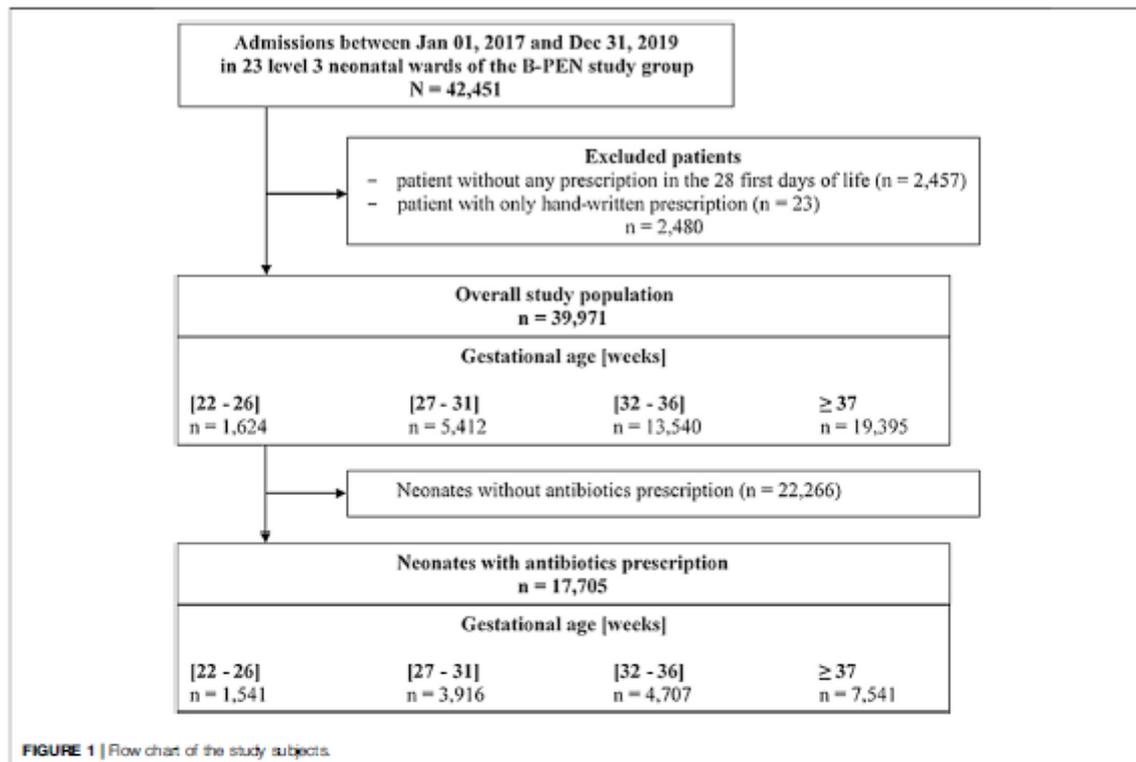
Twenty-three L3NWs participated in a benchmarking program of neonatal medication prescribing practice (B-PEN program). Of these, 17 L3NWs participated since the beginning of the study and six joined in 2017. To evaluate the time-related changes in results over the three successive years, the hospitals collected the data for the three yearly key interventions (see the section below). Thirteen other hospitals joined the B-PEN program after 2017 and were not considered for this study.

Characteristics of the CPOE/CDS System and Prospectively Recorded Data

The CPOE/CDS system (Logipren software; versions 1 and 2) and data recorded for each prescription have been previously described (Gouyon et al., 2017; Gouyon et al., 2019). In brief, this system allowed medication prescription according to indication, gestational age, postnatal age, postconceptional age, and body weight on the day of prescription. All electronic prescriptions were automatically stored in local computer servers. They were fully anonymized (deidentification) within each participating hospital before being sent to a common database for subsequent analysis. The authorization was given by the National Commission for Data Protection and Privacy (DE-2015-099 and DE-2017-410) and complied with the most recent French regulation MR-003, which governs research in the health field without the need of obtaining specific consent (CNIL, 2018).

The Key Intervention

The key intervention consisted of an annual comparison of the benchmarking results by the B-PEN study group, which included pediatrician's and neonatologist's representative of each NICU. Parameters analyzed for population characteristics and antibiotics prescription were as follows: AE rate, international nonproprietary names (INNs), duration of exposure, and use of broad-spectrum antibiotics. Some information focused on the first three days of



hospitalization: prescription of a triple combination of antibiotics and delayed end at the 4th day of antibiotics given for an unconfirmed infection. Each NICU staff received a complete report allowing comparison of its local performance to other deidentified centers. Report sending was followed by a meeting in the short term, allowing an analysis of changes from the previous meeting and variability in prescriptions between centers. Finally, each hospital had the choice of its specific actions, which were not recorded.

Inclusion Criteria

All patients from L3NW with a first antibiotics prescription before their 28th day of life and with at least one electronic medication prescription were eligible for the study.

Outcomes and Statistical Analysis

Only injectable and oral antibiotics prescriptions were considered in this study (see **Supplementary Table S1**). The antibiotic load was evaluated through quantitative and qualitative parameters. The primary parameter was AE. In addition, the following metrics were obtained: DOT and ASI. They were defined as follows (Public Health Ontario, 2019; CDC, 2021):

- AE was the number of neonates with at least one antibiotic prescription.
- DOT was the number of days the neonate was on a specific antibiotic, irrespective of the number of doses of that antibiotic received. If a single patient received two different INN antibiotics on 1 day, it was counted as two DOTs. DOT has been standardized to 1,000 patient-days by convention.
- ASI per antibiotic day was recently introduced in pediatric intensive care units and NICU (Gerber et al., 2017; Lahart et al., 2019). For ASI, each antibiotic received a score from 1 to 13 (1 for the most narrow-spectrum agent and 13 for the most broad-spectrum agent).

Results were presented using frequency and proportion for discontinuous variables and using the median and interquartile range (IQR) for continuous variables. The 95% confidence intervals (95% CI) were calculated for the main outcome. Cochran-Armitage tests for trend and Spearman's rank correlation coefficient were applied. Statistical analysis was conducted using SAS® software (Version 9.4, SAS Institute, North Carolina, United States).

TABLE 1 | Population characteristics and antibiotic exposure.

	Gestational age [weeks]				Overall study population, n = 39,971
	[22–26]	[27–31]	[32–36]	≥37	
	n = 1,624	n = 5,412	n = 13,540	n = 19,395	
Male, n (%)	838 (51.6)	2,913 (53.8)	7,285 (53.8)	10,851 (55.9)	21,887 (54.8)
Birth weight (g), median [IQR]	750 [650;860]	1,250 [1,015;1,480]	2,105 [1,800;2,430]	3,210 [2,825;3,575]	2,480 [1,780;3,210]
Length of stay (days), median [IQR]	60 [11;100]	40 [19;62]	12 [6;21]	4 [2;8]	8 [3;21]
Mortality at discharge, n (%)	419 (25.8)	257 (4.7)	177 (1.3)	297 (1.5)	1,150 (2.9)
Neonates by year of admission, n (%)					
2017	496 (30.5)	1,625 (30.0)	3,821 (28.2)	5,747 (29.6)	11,689 (29.2)
2018	558 (34.4)	1,892 (35.0)	4,825 (35.6)	6,617 (34.1)	13,892 (34.8)
2019	570 (35.1)	1,895 (35.0)	4,894 (36.1)	7,031 (36.3)	14,390 (36.0)
Cumulated number of patient-days, n	103,127	239,563	227,368	154,974	725,032
Antibiotics exposure, n (%)	1,541 (94.9)	3,916 (72.4)	4,707 (34.8)	7,541 (38.9)	17,705 (44.3)
[95% CI]	[93.8;96.0]	[71.2;73.5]	[34.0;35.6]	[38.2;39.6]	[43.8;44.8]
Male ^a , n (%)	796 (51.7)	2,198 (66.1)	2,794 (59.4)	4,519 (59.9)	10,307 (58.2)
Birth weight (g) ^a , median [IQR]	750 [653;859]	1,250 [1,010;1,485]	2,130 [1,810;2,475]	3,305 [2,970;3,650]	2,330 [1,405;3,200]
Length of stay (days) ^a , median [IQR]	62 [12;102]	43 [20;68]	15 [7;28]	5 [3;10]	12 [4.0;35.0]
Mortality at discharge ^a , n (%)	397 (25.8)	225 (6.7)	137 (2.9)	204 (2.7)	963 (5.4)

^aAmong neonates with antibiotic prescription.

CI, confidence interval; g, gram; IQR, interquartile range; n, number.

RESULTS

Population Characteristics

Over the three years of the study, 42,451 neonates were hospitalized in the 23 L3NWs of the B-PEN network, and 39,971 of these neonates were included in this study (Figure 1). The main characteristics of the study population are shown in Table 1 overall and by gestational age (GA) groups. The incidence of preterm birth, defined as GA <37 weeks of gestation (WGs), was 51.5% in this overall population. The distribution of the study population by GA groups was 4.1% at 22–26 WGs (ELGA group), 13.5% at 27–31 WGs (VLGA group), 33.9% at 32–36 WGs, and 48.5% at term (≥37 WGs). In the overall population, 54.8% were males, the median value for their length of stay was 8 days, and the mortality rate was 2.9% (Table 1).

Exposure to Antibiotics

At least one dose of antibiotics was prescribed to 17,705 neonates (44.3%; 95% CI: [43.8; 44.8]) over the total stay in the L3NW (Table 1). The lower the GA, the higher the AE rate: 94.9% in the ELGA group, 72.4% in the VLGA group, 34.8% at 32–36 WGs, and 38.9% in the at-term group.

Preterm infants were present at a higher proportion in the population with antibiotics prescription than in the overall study population (57.4% vs. 51.5%). Compared to the overall population, the antibiotic-treated subpopulation was shifted toward the ELGA group (8.7% vs. 4.1%) and the very low gestational age group (VLGA group; 22.1% vs. 13.5%), male gender (58.2% vs. 54.8%), long length of stay (12 vs. 8 days), and in-hospital death (5.4% vs. 2.9%).

Overall, 78.5% of the treated patients started their first antibiotic treatment in the first three days of life, 5.8% between the fourth and sixth day, and 15.7% after the sixth day (Table 2). A total of 46 different INN antibiotics were prescribed over the study period (see Supplementary Table

S1). Gentamicin (73.4%), cefotaxime (58.1%), amoxicillin (ampicillin) (53.1%), vancomycin (23.3%), and amikacin (22.3%) were most often prescribed. The lower the GA was, the higher the exposure was to cefotaxime, vancomycin, and amikacin; however, the inverse was true for amoxicillin.

Gentamicin exposure rate significantly increased during the three successive study years in antibiotic-treated patients (from 70.1% to 74.1%; $p < 0.0001$) (see Supplementary Table S2). Prescription rate decreased for cefotaxime (62.5–54.6%; $p < 0.0001$ (Table 3)) and for amikacin (from 26.3% to 21.6%; $p < 0.0001$), while it remained unchanged for vancomycin and amoxicillin. In comparison to 2017, the rate of cefotaxime exposure declined by 7.8% in 2018 and by 12.6% in 2019. This decline is significant at 32–36 WGs (12.4% and 17.4%, respectively; $p < 0.0001$) and at term (13.3% and 20.3%, $p < 0.0001$) but not before 32 WGs (Table 3).

Cefotaxime, amoxicillin, and aminoglycosides were the antibiotics most often prescribed in the first three days of life (Figure 2). Then, vancomycin increased progressively and became the most prescribed antibiotic after day nine.

Antibiotic Exposure Declined Over the Years

The AE rate significantly declined over the three successive years by 8.5% (46.8% in 2017, 43.7% in 2018, and 42.8% in 2019; $p < 0.0001$). This decrease varied according to GA, and the statistical significance was limited to the three groups with GA > 26 WGs: 1.3% at 22–26 WGs, 4.7% at 27–31 WGs, 13.6% at 32–36 WGs, and 6.5% at term (Table 3).

Since it is widely established that, in neonates, the first antibiotic course is usually initiated in the first three days of life, the evaluation committee of the program focused on specific targets of improvement in this early period. The incidence of prescription of a combination of three antibiotics as EONI treatment in the first

TABLE 2 | Postnatal age at first prescription and top ten of INN antibiotics most prescribed.

	Gestational age [weeks]				Neonates with antibiotics prescription, n = 17,705
	[22–26]	[27–31]	[32–36]	≥37	
	n = 1,541	n = 3,916	n = 4,707	n = 7,541	
Postnatal age at first antibiotic prescription (days), n (%)					
D1	993 (64.4)	2,538 (64.8)	3,074 (65.3)	3,342 (44.3)	9,947 (56.2)
D2	154 (10.0)	359 (9.2)	681 (14.5)	1,829 (24.3)	3,023 (17.1)
D3	51 (3.3)	141 (3.6)	166 (3.5)	566 (7.5)	924 (5.2)
D4	38 (2.5)	99 (2.5)	97 (2.1)	233 (3.1)	467 (2.6)
D5	32 (2.1)	81 (2.1)	73 (1.6)	147 (1.9)	333 (1.9)
D6	26 (1.7)	41 (1.0)	54 (1.1)	103 (1.4)	224 (1.3)
≥ D7	247 (16.0)	657 (16.8)	582 (11.9)	1,321 (17.5)	2,787 (15.7)
Neonates with INN antibiotics prescription, n (%)					
Gentamicin	1,187 (77.0)	2,845 (72.7)	3,451 (73.3)	5,517 (73.2)	13,000 (73.4)
Cefotaxime	1,340 (87.0)	3,163 (80.8)	2,721 (57.8)	3,058 (40.6)	10,282 (58.1)
Amoxicillin	483 (31.3)	1,173 (30.0)	2,498 (53.1)	5,256 (69.7)	9,410 (53.1)
Vancomycin	1,108 (71.9)	1,551 (39.6)	676 (14.4)	787 (10.4)	4,122 (23.3)
Amikacin sulfate	527 (34.2)	1,070 (27.3)	1,006 (21.4)	1,352 (17.9)	3,955 (22.3)
Metronidazole	355 (23.0)	575 (14.7)	376 (8.0)	303 (4.0)	1,609 (9.1)
Meropenem	201 (13.0)	190 (4.9)	64 (1.4)	54 (0.7)	509 (2.9)
Piperacillin-tazobactam	124 (8.0)	117 (3.0)	104 (2.2)	109 (1.4)	454 (2.6)
Cefepime	132 (8.6)	132 (3.4)	67 (1.4)	90 (1.2)	421 (2.4)
Amoxicillin-clavulanate	17 (1.1)	44 (1.1)	75 (1.6)	240 (3.2)	376 (2.1)

D, day; INNs, international nonproprietary names; n, number.

TABLE 3 | Antibiotic exposure, combination therapies, and duration of therapy by year of admission of neonates.

	Gestational age [weeks]				Neonates with antibiotics prescription, n = 17,705
	[22–26]	[27–31]	[32–36]	≥37	
	n = 1,541	n = 3,916	n = 4,707	n = 7,541	
Antibiotics exposure by year of admission ^a , n (%)					
2017	479 (96.6)	1,212 (74.6)	1,462 (38.3)	2,318 (40.3)	5,471 (46.8)
2018	519 (93.0)	1,356 (71.7)	1,625 (33.7)	2,575 (38.9)	6,075 (43.7)
2019	543 (95.3)	1,348 (71.1)	1,820 (33.1)	2,648 (37.7)	6,159 (42.8)
p-value for trend	0.39	0.03	<0.0001	0.002	<0.0001
Number of INN antibiotics in combination at D1–D3 ^b , n (%)					
Monotherapy	12 (1.0)	67 (2.2)	117 (3.0)	239 (4.2)	435 (3.1)
Double combination therapy	818 (88.3)	2,295 (75.5)	3,051 (77.8)	4,489 (78.2)	10,653 (76.7)
Triple combination therapy	368 (30.7)	676 (22.3)	753 (19.2)	1,009 (17.6)	2,806 (20.2)
Triple combination therapy prescribed at D1–D3 ^b , n (%)					
2017	136 (36.2)	259 (26.8)	300 (24.7)	345 (19.5)	1,040 (24.0)
2018	120 (30.0)	236 (21.7)	256 (18.9)	335 (17.3)	947 (19.8)
2019	112 (26.5)	181 (18.4)	197 (14.6)	329 (16.2)	819 (17.1)
p-value for trend	0.003	<0.0001	<0.0001	0.008	<0.0001
Duration of the first treatment initiated at D1–D3 ^b , n (%)					
<4 days	669 (55.8)	2,110 (69.5)	3,131 (79.9)	3,762 (66.6)	9,672 (69.6)
4 days	151 (12.6)	365 (12.0)	319 (8.1)	703 (12.3)	1,538 (11.1)
>4 days	378 (31.6)	563 (18.5)	471 (12.0)	1,272 (22.2)	2,684 (19.3)
Duration of the first treatment initiated at D1–D3 until the 4 th day ^b , n (%)					
2017	45 (12.0)	91 (9.4)	80 (6.6)	200 (11.3)	416 (9.6)
2018	52 (13.0)	150 (13.8)	119 (8.8)	231 (11.9)	552 (11.5)
2019	54 (12.8)	124 (12.6)	120 (8.9)	272 (13.4)	570 (11.9)
p-value for trend	0.73	0.03	0.04	0.05	0.0005
Neonates with cefotaxime prescription, n (%)					
2017	422 (88.1)	993 (81.9)	942 (64.4)	1,063 (45.9)	3,420 (62.5)
2018	457 (88.1)	1,101 (81.2)	917 (56.4)	1,026 (39.8)	3,501 (57.8)
2019	461 (84.9)	1,069 (79.3)	862 (53.2)	969 (36.6)	3,361 (54.6)
p-value for trend	0.12	0.09	<0.0001	<0.0001	<0.0001

^aDenominator is the number of neonates by year of admission.

^bAmong neonates with antibiotic prescription initiated in the first 3 days of life.

D, day; n, number; INNs, international nonproprietary names.

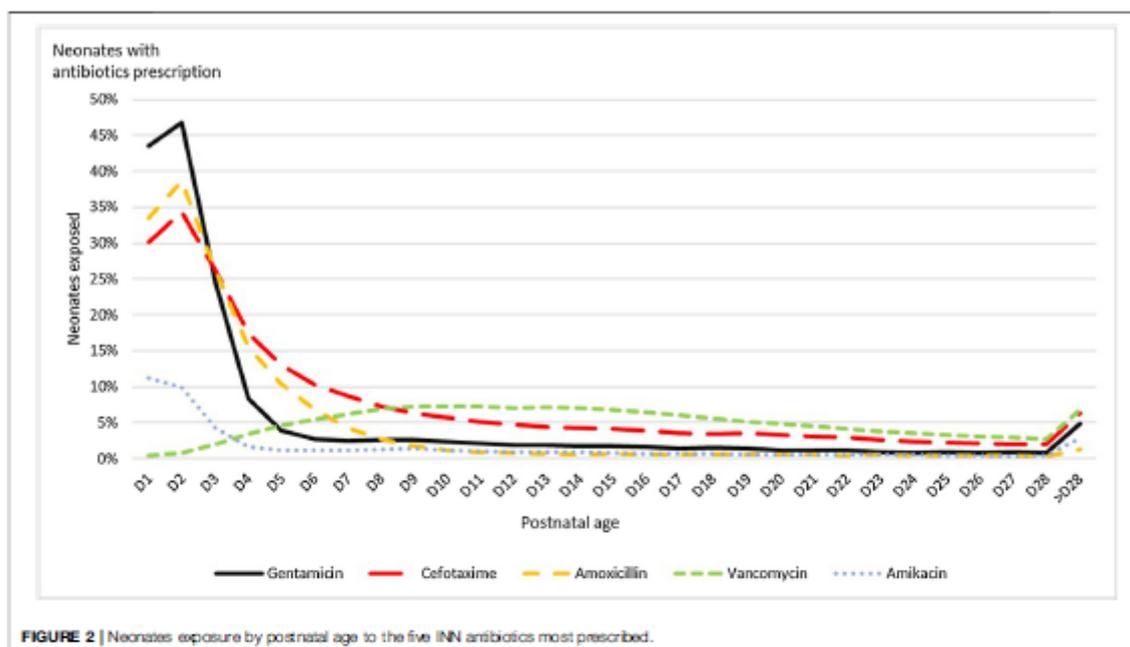


FIGURE 2 | Neonates exposure by postnatal age to the five INN antibiotics most prescribed.

TABLE 4 | Practice of antibiotics prescription by year of admission of neonates.

	Gestational age [weeks]				Neonates with antibiotics prescription, n = 17,705
	[22–26] n = 1,541	[27–31] n = 3,916	[32–36] n = 4,707	≥37 n = 7,541	
DOT for 1,000 patient-days ^a					
2017	398.6	232.5	172.4	370.4	271.3
2018	430.7	224.5	154.5	378.8	280.1
2019	490.8	244.1	161.8	357.7	286.0
ASI per antibiotic day, median [IQR]					
2017	10.0 [7.8;11.6]	9.0 [7.2;10.7]	8.0 [7.0;10.0]	7.0 [5.3;8.5]	7.9 [6.6;10.0]
2018	9.5 [7.6;11.0]	9.1 [7.2;10.8]	8.2 [7.0;10.0]	7.0 [5.3;8.5]	8.0 [6.7;10.0]
2019	10.0 [8.0;12.0]	9.0 [7.0;10.0]	8.0 [7.0;10.0]	7.0 [5.3;8.5]	7.7 [6.4;10.0]
2019	10.0 [7.9;11.5]	9.2 [7.5;11.0]	8.0 [7.0;10.0]	7.0 [5.3;8.3]	7.6 [6.7;10.0]
p-value for nullity Spearman's ρ	0.09	0.08	<0.0001	0.03	0.002

ASI, antibiotic spectrum index; DOT, days of therapy; IQR, interquartile range; n, number.
^aAmong overall study population.

three days after admission was 20.2%. This triple combination was 30.7% in ELGA and declined when GA increased (17.6% at term). It significantly decreased by 28.8% from 2017 to 2019 ($p < 0.0001$), and this decrease was significant in each GA group.

Among neonates treated in the first three days of life, 11.1% had the end of treatment on the fourth day of treatment. Those rates increased from 9.6% in 2017 to 11.9% in 2019 ($p = 0.0005$). This increase was significant for each GA group except ELGA.

Prescriptions of Probiotics

Various probiotics were given the first week of life in ten hospitals to 932 neonates (2.3%) among the overall study population. At

22–26 WGs and 27–31 WGs, probiotics prescription rates were 4.9% and 6.7%, respectively (Supplementary Table S3).

Metrics for Quantifying Antibiotics Use

Two metrics were used to quantify antibiotics use: DOT and ASI. DOT per 1,000 patient-days was 412.8 at 22–26 WGs, while it was markedly lower at 27–31 WGs (233.8) and at 32–36 WGs (162.1) (Table 4). The median ASI decreased significantly from 10.0 (IQR: 7.8; 11.6) at 22–26 WGs to 7.0 (IQR: 5.3; 8.5) at term ($r = -0.32$; $p < 0.0001$). This trend was found over the three years of the study (Table 4). The five most prescribed antibiotics (cefotaxime, gentamicin, amoxicillin, vancomycin, and

amikacin) contributed to 92.1% of the ASI score in the treated neonates.

DISCUSSION

This prospective observational study describes the evolution of antibiotic prescribing practices in 23 L3NWs, where a comprehensive electronic registry of all drug prescriptions allowed an in-depth comparative analysis of prescriptions by a steering committee representing each hospital. In addition, each team received its own results as well as those of the other L3NWs in anonymous form.

Some indicators decreased over the three years, namely, overall antibiotic exposure, exposure to cefotaxime, and the combination of three antibiotics to treat early neonatal infections. Conversely, stopping antibiotics on the fourth day of unnecessary treatment has increased from 9.6% to 11.9%. This study also shows that ELGA and VLGA neonates are in the worst position in terms of performance indicators and measurements.

Most pediatric interventions in hospital settings consist of audit and feedback interventions, followed by various types of guideline implementation (Dona et al., 2020). Two strong features of our benchmarking program are as follows:

- prescription information is recorded and stored automatically. Therefore, there is no need for any intervention of prescribers or research assistant.
- the B-PEN strategy is associated with an improvement in prescribing practice outside of any directive framework for corrective actions in NWs: each NW team received a comprehensive report of its own results and those of others; analysis of the steering committee was addressed to the teams who were entirely free to choose corrective actions without having to report on them. It should also be noted that the contribution of benchmarking to improving prescribing has been contemporaneous with national recommendations on early-onset neonatal infection in neonates over 33 weeks of gestational age. However, these French recommendations were known since 2016, published in 2017, and mainly concerned the diagnosis and treatment of neonates in maternity wards (de Santé, 2017).

The current study shows the delicate position of ELGA neonates in the domain of antibiotic therapy at birth. These ELGA neonates had the highest exposure rate (AE at 94.9%) and metrics of antibiotics use, while the lowest rates were in neonates whose GA exceeded 31 weeks (AE at 34.8% at 32–36 WGs). A recent study in 28 NICUs in the United States (Schulman et al., 2018; Flannery and Puopolo, 2018) also showed a substantial antibiotic load in ELBW neonates: the AE rate was 87.0% in the ELBW neonates and 78.6% in the very low birth weight neonates ($1,000 \leq \text{BW} < 1500 \text{ g}$) (Flannery and Puopolo, 2018). A similar AE rate of 84.9% was found in Canada, and a recent point prevalence survey study among 21 European countries also found the lowest gestational ages to be associated with the

highest antibiotics exposure rates (Mesek et al., 2018). This study provides important information that shows that the benchmarking modalities implemented in this study did not benefit ELGA infants who did not experience any reduction in AE rates, except for a 26.8% reduction in the combination of three antibiotics. This decrease was, in any case, smaller than the reduction at 28–31 WGs (31.3%) and 32–36 WGs (40.9%).

Optimal management of the EONI risk in ELGA neonates is a complex issue, and limiting antibiotics prescription could be multifaceted and could benefit from more individualization of care, more precise information from maternal files about infectious and noninfectious causes of prematurity, optimization of laboratory tools for rapid diagnosis of EONI (bacteriological and biological), and preventive measures of late-onset neonatal infections.

The issue of cefotaxime treatment in NICUs provides an important example of the insights that can be gained from systematic and reliable data collection on drug treatment. Here, we show the preeminent position of cefotaxime, which ranks second among the 46 antibiotics prescribed. A recent large-scale study revealed that, in north-western Europe, the predominant antibiotic profile is gentamicin, ampicillin, benzylpenicillin, and vancomycin (Mesek et al., 2018). In contrast, in this study, it is gentamicin, cefotaxime, amoxicillin, and vancomycin. Moreover, this study reveals that the rate of cefotaxime prescription fell from 62.5% to 54.6%, and the decrease was predominant in the 32–36 WGs group.

Two severe microbiological conditions are considered the main drawback of the large-scale use of cefotaxime prescription in the NICU: *Escherichia coli* becoming resistant to cefotaxime, or even becoming multiresistant (Patel et al., 2009; Ho et al., 2018) and an increased risk of candidemia (Benjamin et al., 2014). Overall, the combination of three antibiotics in EONI treatment could contribute strongly to late nosocomial microbiological infection. Decreasing the triple antibiotics combination by 28.8% over the three years of the study is the first significant step toward a further decrease in cefotaxime prescription. Finally, it is worth noting that the rate of antibiotics discontinuation on the fourth day of treatment increased between 2017 and 2019, thus suggesting a low management of first treatment duration in uninfected-treated babies since a proven infection needs at least a 5-day treatment, while unconfirmed infection does not justify a treatment exceeding 2–3 days (Cailes et al., 2018).

Metrics of antibiotics use are parameters calculated for regional, national, and international comparisons in point prevalence surveys and antibiotic stewardship programs. DOT is regarded as a leading metric (Public Health Ontario, 2019; CDC, 2021). Our results rely on the continuous recording of all data regarding prescriptions. Overall values calculated for DOT and ASI were similar to those found in other studies (Schulman and Saiman, 2011; Gerber et al., 2017; Bizzarro, 2018; Schulman et al., 2018; Cailes et al., 2018). Moreover, all metrics of antibiotics use are inversely correlated to GA in this study.

The overall DOT per 1,000 patient-days sums all antibiotic days brought by each INN prescribed. However, DOT remained stable over the three years and did not identify the changes in AE

rate, thus pointing to the need not to limit comparisons to global metrics but also to consider punctual targets issued from the practice in NWs (Lee et al., 2016; Nzegwu et al., 2017). With regard to the excessively long duration of antibiotic therapy, the SCOUT study (Cantey et al., 2016) recently showed that an automatic suspension of all antibiotics treatment at 48 h by a CPOE system forced prescribers to consider the benefit to stop or restart antibiotics. This sole quality method impacted the DOT, which was reduced by 27%.

Because the volume of prescribing and the spectrum of antibiotics were not correlated, two studies (Gerber et al., 2017; Lahart et al., 2019) proposed the ASI score as a complementary metric to add a new dimension in the evaluation of antibiotic stewardship program activities and their impact in NICUs (Gerber et al., 2017). Overall, the median ASI was highest in the ELGA group and showed a significant negative correlation with GA. ASI score also decreased over the 3 years of the study period in the groups with GA > 31 weeks. Since more than 90% of the ASI score in this study was related to the five most prescribed antibiotics, changes in ASI score with GA and years of study were a reflection of the aetiotherapy prescription rate.

Strengths and Weaknesses of the Study

The strength of this study lies in the large number of participating centers and newborns included, as well as its national representativeness of all gestational ages. In addition, the accuracy of the recorded data is due to the absence of any human intervention between prescription and storage. Users (mainly neonatologists and nurses) compare their data and possibly decide on local actions without any external control. Decided actions are not reported. This lack of information does not preclude our results, but other large and more comprehensive studies are needed to understand better the mechanisms of quality improvement in neonatal services and to evaluate the impact of the tool on the microbial ecology of NWs.

Future

Practically, the best metrics and indicators for clinicians should have the strongest correlation with morbidity and mortality both in the short term and the long term in NWs.

CONCLUSION

Continuous recording of all antibiotics prescriptions in NWs offers an opportunity for quality improvement in the same way as in pediatric and adult intensive care units. The advantages provided by these new opportunities largely overcome the disadvantages, and this study illustrates that practitioners in NWs have a key role to play and are ready to do so. Defining and creating optimal indicators as well as the best strategy to obtain them require further studies.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by National Commission for Data Protection and Privacy, Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Written informed consent from the participants' legal guardian/next of kin was not required to participate in this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

We thank the local coordinators responsible for the implementation of the benchmarking process, including actions issued from annual local results: Soumeth Abasse, CH Mayotte; Ceneric Alexandre, CHU Caen; Guillaume Binson, CHU Poitiers; Francesco Bonsante, CHU Sud Réunion; Roselyne Brat, CHR Orléans; Laurence Caeymaex, CHI Créteil; Marie-Laure Charkaluk, GHICL; Claire Claverie, CH Douai; Antonin Cornu, CH Metz-Thionville; Yvan Couringa, CH Cayenne; Cécile Desbryeres, CH Chambéry; Massimo Di Maio, CHU Nîmes; Marine Dorsi, CHT Nouméa; Abdellah ElGelab, CH Lens; Guillaume Escourrou, CHI Montreuil; Florence Flamein, CHRU Lille; Olivier Flechelles, CHU Martinique; Olivier Girard, CH St-Denis; Ghostine Ghida, CHU Amiens; Magloire Gnansounou, CHSA Maubeuge; Leila Karaoui, CH Meaux; Elsa Kermorvant-Duchemin, French Society of Neonatology; Yaovi Kugbe, CHOG; Catherine Lafon, CH Arras; Alexandre Lapillonne, Necker-Enfants Malades; Florence Le Bail Dantec, CH Saint-Brieuc; Laurence Martinat, CH Macon; Gaël Mazeiras, CH Cote-Basque; Julien Mourdie, CH Le Havre; Amélie Moussy-Durandy, CHI Poissy; Karine Norbert, CH Pau; Anne-Sophie Pages, CH Cotentin; Duksha Ramful, CHU Nord Réunion; Hasinirina Razafimahefa, CH Corbeil-Essonnes; Jean-Marc Rosenthal, CHU Guadeloupe; Magali Vidal, CH Perpignan; Amine Yangui, CHI Pontoise.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

J-BG, SM-M, BG, and SI conceived the design and concepts. J-BG and SM-M wrote the manuscript. SL was in charge of the database and statistical analyses and contributed key information for Tables and Figures. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This study is part of a European research program FEDER number 2014-34018 (https://ec.europa.eu/regional_policy/en/funding/erdf/) about benchmark of prescription in NICUs.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.585018/full#supplementary-material>.

REFERENCES

- Alexander, V. N., Northrup, V., and Bizzarro, M. J. (2011). Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr.* 159, 392–397. doi:10.1016/j.jpeds.2011.02.035
- Benjamin, D. K., Jr., Hudak, M. L., Duara, S., Randolph, D. A., Bidegain, M., Mundakel, G. T., et al. (2014). Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. *J. Am. Med. Assoc.* 311, 1742–1749. doi:10.1001/jama.2014.2624
- Bizzarro, M. J. (2018). Avoiding unnecessary antibiotic exposure in premature infants: understanding when (not) to start and when to stop. *JAMA Netw. Open.* 1, e180165. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0165
- Cailes, B., Kotsalioudaki, C., Butery, J., Pattanayak, S., Greenough, A., Matthes, J., et al. (2018). Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 103, F547–F553. doi:10.1136/archdischild-2017-313203
- Cantey, J. B., Wozniak, P. S., Pruszyński, J. E., and Sánchez, P. J. (2016). Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect. Dis.* 16, 1178–1184. doi:10.1016/S1473-3099(16)30205-5
- CDC (2021). Antimicrobial use and resistance (AUR) module. Available at: <https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/11pscAURCurrent.pdf> (Accessed December 24, 2020).
- CNIL (2018). Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Available at: <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-003-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-sans-recueil-du-consentement> (Accessed December 24, 2020).
- Cotten, C. M. (2016). Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr. Opin. Pediatr.* 28, 141–149. doi:10.1097/MOP.0000000000000338
- Donà, D., Barbieri, E., Daverio, M., Lundin, R., Giaquinto, C., Zaoutis, T., et al. (2020). Correction to: implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob. Resist. Infect. Contr.* 9, 59. doi:10.1186/s13756-019-0659-3
- Esaiassen, E., Hjerde, E., Cavanagh, J. P., Pedersen, T., Andresen, J. H., Rettedal, S. I., et al. (2018). Effects of probiotic supplementation on the gut microbiota and antibiotic resistance development in preterm infants. *Front. Pediatr.* 6, 347. doi:10.3389/fped.2018.00347
- Firestein, M. R., Myers, M. M., Austin, J., Stark, R. I., Barone, J. L., Ludwig, R. J., et al. (2019). Perinatal antibiotics alter preterm infant EEG and neurobehavior in the Family Nurture Intervention trial. *Dev. Psychobiol.* 61, 661–669. doi:10.1002/dev.21820
- Fjalstad, J. W., Esaiassen, E., Juvet, L. K., van den Anker, J. N., and Klingenberg, C. (2018). Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 569–580. doi:10.1093/jac/dkx426
- Flannery, D. D., and Puopolo, K. M. (2018). Neonatal antibiotic use: how much is too much?. *Pediatrics* 142. doi:10.1542/peds.2018-1942
- Gerber, J. S., Hersh, A. L., Kronman, M. P., Newland, J. G., Ross, R. K., and Mejian, T. A. (2017). Development and application of an antibiotic spectrum index for benchmarking antibiotic selection patterns across hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 38, 993–997. doi:10.1017/ice.2017.94
- Gouyon, B., Iacobelli, S., Saliba, E., Quantin, C., Pignolet, A., Jacqz-Aigrain, E., et al. (2017). A computer prescribing order entry-clinical decision support system designed for neonatal care: results of the 'preselected prescription' concept at the bedside. *J. Clin. Pharm. Therapeut.* 42, 64–68. doi:10.1111/jcpt.12474
- Gouyon, B., Martin-Mons, S., Iacobelli, S., Razafimahafa, H., Kermorvant-Duchemin, E., Brat, R., et al. (2019). Characteristics of prescription in 29 Level 3 Neonatal Wards over a 2-year period (2017–2018). An inventory for future research. *PLoS One* 14, e0222667. doi:10.1371/journal.pone.0222667
- de Santé, H. A. (2017). Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (>34 SA). Available at: https://www.sfpediatric.com/sites/www.sfpediatric.com/files/documents/label_has_recommandations_infp_09.2017.pdf (Accessed October 13 2017).
- Ho, T., Bus-Frank, M. E., Edwards, E. M., Morrow, K. A., Ferrelli, K., Srinivasan, A., et al. (2018). Adherence of newborn-specific antibiotic stewardship programs to CDC recommendations. *Pediatrics* 142, e20174322. doi:10.1542/peds.2017-4322
- Iahart, A. C., McPherson, C. C., Gerber, J. S., Warner, B. B., Lee, B. R., and Newland, J. G. (2019). Application of an antibiotic spectrum index in the neonatal intensive care unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 40, 1181–1183. doi:10.1017/ice.2019.221
- Lee, K. R., Bagga, B., and Arnold, S. R. (2016). Reduction of broad-spectrum antimicrobial use in a tertiary children's hospital post antimicrobial stewardship program guideline implementation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 17, 187–193. doi:10.1097/PCC.0000000000000615
- Leroux, S., Zhao, W., Bétrémieux, P., Pladys, P., Saliba, E., Jacqz-Aigrain, E., et al. (2015). Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics in neonates should be evidence-based: a French national survey. *Arch. Dis. Child.* 100, 394–398. doi:10.1136/archdischild-2014-306873
- Mesek, I., Nellis, G., Lass, J., Metsvaht, T., Varendi, H., Viik, H., et al. (2018). Drug prescription pattern in European neonatal units. *BioRxiv*. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/463240v1.full.pdf> (Accessed November 05 2018).
- Nzeogu, N. I., Rychalski, M. R., Nallu, L. A., Song, X., Deng, Y., Narusch, A. M., et al. (2017). Implementation of an antimicrobial stewardship program in a neonatal intensive care unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 38, 1137–1143. doi:10.1017/ice.2017.151
- Patel, S. J., Oshodi, A., Prasad, P., Delamora, P., Larson, E., Zaoutis, T., et al. (2009). Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 step campaign to prevent antimicrobial resistance. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 28, 1047–1051. doi:10.1097/INF.0b013e3181b12484
- Public Health Ontario (2019). Antimicrobial stewardship programs (ASPs). Metrics examples. Available at: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/A/2017/asp-metrics-examples.pdf?la=en> (Accessed December 24, 2020).
- Puopolo, K. M., Mukhopadhyay, S., Hansen, N. I., Cotten, C. M., Stoll, B. J., Sanchez, P. J., et al. (2017). Identification of extremely premature infants at low risk for early-onset sepsis. *Pediatrics* 140. doi:10.1542/peds.2017-0925
- Schulman, J., and Saiman, I. (2011). Metrics for NICU antibiotic use: which rate is right?. *J. Perinatol.* 31, 511–513. doi:10.1038/jp.2011.10
- Schulman, J., Profit, J., Lee, H. C., Dueñas, G., Bennett, M. V., Parucha, J., et al. (2018). Variations in neonatal antibiotic use. *Pediatrics* 142. doi:10.1542/peds.2018-0115
- Ting, J. Y., Paquette, V., Ng, K., Lisonkova, S., Hait, V., Shivanada, S., et al. (2019). Reduction of inappropriate antimicrobial prescriptions in a tertiary neonatal intensive care unit after antimicrobial stewardship care bundle implementation. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 38, 54–59. doi:10.1097/INF.0000000000002039

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Martin-Mons, Lorrain, Iacobelli, Gouyon and Gouyon. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Article

Prescription of Aminoglycosides in 23 French Neonatal Intensive Care Units

Séverine Martin-Mons ^{1,2,*}, Béatrice Gouyon ², Séverine Lorrain ¹, Soumeth Abasse ³, Cécérie Alexandre ⁴, Guillaume Binson ⁵, Roselyne Brat ⁶, Laurence Caeymaex ⁷, Yvan Couringa ⁸, Cécile Desbruyeres ⁹, Marine Dorsi-Di Meglio ¹⁰, Guillaume Escourrou ¹¹, Florence Flamein ¹², Olivier Flechelles ¹³, Olivier Girard ¹⁴, Elsa Kermorvant-Duchemin ^{15,16}, Alexandre Lapillonne ¹⁶, Catherine Lafon ¹⁷, Massimo Di Maio ¹⁸, Gaël Mazeiras ¹⁹, Julien Mourdie ²⁰, Amélie Moussy-Durandy ²¹, Anne-Sophie Pages ²², Duksha Ramful ²³, Hasinirina Razafimahefa ²⁴, Jean-Marc Rosenthal ²⁵, Silvia Iacobelli ^{1,26} and Jean-Bernard Gouyon ^{1,*}



Citation: Martin-Mons, S.; Gouyon, B.; Lorrain, S.; Abasse, S.; Alexandre, C.; Binson, G.; Brat, R.; Caeymaex, L.; Couringa, Y.; Desbruyeres, C.; et al. Prescription of Aminoglycosides in 23 French Neonatal Intensive Care Units. *Antibiotics* 2021, 10, 1422. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111422>

Academic Editor: Nabeel El-Najjar

Received: 22 October 2021

Accepted: 15 November 2021

Published: 20 November 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Centre D'Etudes Périnatales de L'Océan Indien (UR 7388), Université de La Réunion, 97410 Saint-Pierre, France; simon.lorrain@univ-reunion.fr (S.L.); silvia.iacobelli@chu-reunion.fr (S.I.)
- ² Société LogipremE, 97410 Saint-Pierre, France; beatrice.gouyon@logiprem.com
- ³ Centre Hospitalier de Mayotte, 97600 Mayotte, France; sabasse@chmayotte.fr
- ⁴ Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France; alexandre-co@chu-caen.fr
- ⁵ Centre Hospitalier Universitaire de Pottiers, 86000 Pottiers, France; guillaume.binson@chu-pottiers.fr
- ⁶ Centre Hospitalier Régional d'Orléans, 45100 Orléans, France; roselyne.brat@chc-orleans.fr
- ⁷ Centre Hospitalier Intercommunal de Crétel, 94000 Crétel, France; laurence.caeymaex@chcretel.fr
- ⁸ Centre Hospitalier André-Rosemont, 97300 Guyane, France; yvan.couringa@ch-guyane.fr
- ⁹ Centre Hospitalier Métropole Savoie, 73000 Chambéry, France; cecile.desbruyeres@ch-metropole-savoie.fr
- ¹⁰ Centre Hospitalier Territorial Gaston-Bourret, 98800 Nouméa, France; marine.dorst@cht.nc
- ¹¹ Centre Hospitalier Intercommunal André Grégoire, 93100 Montreuil, France; guillaume.escourrou@ght-gpne.fr
- ¹² Centre Hospitalier Universitaire de Lille, 59000 Lille, France; florence.flamein@chru-lille.fr
- ¹³ Centre Hospitalier Universitaire de Fort-de-France, 97200 Martinique, France; olivier.flechelles@chu-martinique.fr
- ¹⁴ Centre Hospitalier de Saint-Denis, 93200 Saint-Denis, France; olivier.girard@ch-stdenis.fr
- ¹⁵ French Society of Neonatology, 93200 Ecouen, France; elsa.kermorvant@aphp.fr
- ¹⁶ A-HPH Hôpital Necker-Enfants Malades, 75015 Paris, France; alexandre.lapillonne@aphp.fr
- ¹⁷ Centre Hospitalier d'Arras, 62000 Arras, France; catherine.lafon@gh-artistoternots.fr
- ¹⁸ Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, 30900 Nîmes, France; massimo.dimaio@chu-nimes.fr
- ¹⁹ Centre Hospitalier de la Côte Basque, 64100 Bayonne, France; gmazeiras@ch-cotebasque.fr
- ²⁰ Hôpital Jacques Monod, Groupe Hospitalier du Havre, 76290 Montville, France; julien.mourdie@ch-havre.fr
- ²¹ Centre Hospitalier Intercommunal Pottisy, 78300 Pottisy, France; adurandy@ch-pottisy-st-germain.fr
- ²² Centre Hospitalier Public du Cotentin, 50100 Cherbourg-en-Cotentin, France; as.pages@ch-cotentin.fr
- ²³ Centre Hospitalier Universitaire-Site Nord, Saint-Denis, 97400 Réunion, France; duksha.ramful@chu-reunion.fr
- ²⁴ Centre Hospitalier Sud Francilien, 91100 Corbeil-Essonnes, France; hasinirina.razafimahefa@chsf.fr
- ²⁵ Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre, 97110 Guadeloupe, France; jean-marc.rosenthal@chu-guadeloupe.fr
- ²⁶ Centre Hospitalier Universitaire-Site Sud, Saint-Pierre, 97410 Réunion, France
- * Correspondence: severine.martin@logiprem.com (S.M.-M.); jean-bernard.gouyon@univ-reunion.fr (J.-B.G.); Tel.: +33-(0)26-235-9605 (J.-B.G.)

Abstract: **Background:** Aminoglycosides are the most prescribed antibiotics in neonatal intensive care units (NICU). Reducing exposure to antibiotics in the NICU is highly desirable, particularly through benchmarking methods. **Methods:** Description of aminoglycosides prescriptions in 23 French NICU using the same computerized system over a 4-year period (2017–2020). A benchmarking program of antibiotics prescription was associated. **Results:** The population included 53,818 patients. Exposition rates to gentamicin and amikacin were 31.7% ($n = 17,049$) and 9.1% ($n = 4894$), respectively. Among neonates exposed to gentamicin, 90.4% of gentamicin and 77.6% of amikacin treatments were started within the 1st week of life. Among neonates exposed to amikacin, 77.6% started amikacin within the 1st week. The average daily dose of gentamicin at first prescription increased over the study period from 3.9 in 2017 to 4.4 mg/kg/d in 2020 ($p < 0.0001$). Conversely, the

corresponding amikacin daily doses decreased from 13.0 in 2017 to 12.3 mg/kg/d in 2020 ($p = 0.001$). The time interval between the first 2 doses of gentamicin was mainly distributed in 3 values during the first week of life: 49.4% at 24 h, 26.4% at 36 h, and 22.9% at 48 h. At first amikacin prescription, the time interval was distributed in 4 categories: 48% at 24 h, 4.1% at 30 h, 8.5% at 36 h, and 37.1% at 48 h. As compared to literature guidelines, the rates of overdose and underdose in gentamicin (1.5% and 2.7%) and amikacin (0.3% and 1.0%). They significantly decreased for gentamicin over the study period. In multivariate analysis, the factors significantly associated with GENT overdose were the year of admission, prematurity, length of stay, and duration of the treatment. **Conclusion:** This prescription strategy ensured a low rate of overdose and underdose, and some benefits of the benchmarking program is suggested.

1. Introduction

Aminoglycosides are the usual partner for betalactams or glycopeptides when neonates are at risk for severe early or late neonatal infection, especially if Gram-negative bacteria are suspected.

Antibiotics are also the most prescribed medications in neonatal wards (NW) [1–3]. Gentamicin (GENT) is the leading aminoglycoside, ranking as the 1st or 2nd most prescribed drug in the neonatal intensive care unit (NICU). Amikacin (AMK) has been reported as the 2nd most prescribed aminoglycoside in France and Europe [1–3].

Computerized prescribing with cognitive assistance (CPOE/CDS) is generally considered an effective way to secure prescribing in neonatal units. This prescribing aid is all the more justified in the case of neonates, as they represent the most prescribing errors of all patients present in a hospital [4]. Computerization of medication order entry in NICU resulted in a significant decrease in the occurrence and severity of medication errors [1,4–6]. These errors are favored by the complexity of prescribing, which is linked to the need to adapt the dosage rapidly to their degree of metabolic immaturity (liver, kidney, distribution volumes). Great precision in prescribing is also required, particularly for off-label drugs whose pharmaceutical forms are unsuitable for neonates.

For a long time, antibiotics prescriptions have been audited in NW. These audits were followed by feedback to NW and then corrective actions and improvement, particularly in NICU. These approaches are grouped under the term “Antibiotics Stewardship Program” (ASP) that was shown by recent studies as an efficient way of reducing antibiotics initiation and/or in treatment duration without additional risks [7–17].

Rajar et al. [7] identified 3 groups of actions as the objective of ASP in NICU: restricting initiation of antibiotics, reducing the duration of antibiotics treatments, and implementing various organizational actions. This quality process has been applied to limit the duration of early antibiotherapy to 48 h in the Scout study [8]. Lu et al. [9] reviewed electronic records of all antibiotic use in the NICU and limited the use of first, second-, and third-line antibiotics to restrict the consumption of broad-spectrum antibiotics.

We recently showed the feasibility of an ASP enlargement by recording all electronic prescribing data in NICU [18]. We particularly focused this ASP on antibiotic exposure rates over a long period of time (2017–2019) and in a large panel of 23 NICU [1]. The annual diffusion of benchmarking results among the participating centers was associated with a global improvement in antibiotics exposure. However, preterm infants less than 32 weeks gestational age (GA) benefited the least from reduced antibiotic exposure [1]. In addition, the qualitative aspects of antibiotic prescribing (i.e., daily dose, time interval between doses, unit dose, administration route) were not addressed, particularly for aminoglycosides treatments which are known to be at risk of nephro- and ototoxicity [19]. This justified the present study designed to identify in-depth the qualitative characteristics of electronic prescriptions of aminoglycosides in our population cohort extended up to 2020.

2. Methods

2.1. Study Design

This study is a retrospective analysis of electronic prescriptions of aminoglycosides recorded in a 23 NICU network over the 2017–2020 period. Some information on data recording and management are given in two recent articles about global prescriptions in NICU [18] and antibiotic prescriptions [1] over the 2017–2019 period.

The main objective of this study was to assess aminoglycosides' daily dose (DD), its variability with GA and its annual changes, inter-NICU variability, and conformity with professional recommendations. Secondarily, changes in unit dose (UD) and time interval (TI) between doses were assessed.

2.2. Characteristics of the CPOE/CDS System and Prospectively Recorded Data

The CPOE/CDS system (Logipren software) and data recorded for each prescription have been previously described [1,17,18]. In brief, this system allows medication prescription according to indication, GA, postnatal age, postconceptional age, and body weight at birth and on the day of prescription. All electronic prescriptions are automatically stored in local computer servers, and anonymized (deidentification) data is aggregated monthly in a national server. The authorization has been given by the National Commission for Data Protection and Privacy (DE-2015-099; DE-2017-410) and complies with the most recent French regulation MR-003, which governs research in the health field without the need of obtaining specific consent (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*, 2018).

2.3. The Key Intervention

A benchmarking program focused on the necessity to reduce and shorten antibiotics in NICU [1]. It annually gave globally and at each NICU the rates of exposure to each antibiotic. Results were discussed, and each neonatal ward was allowed to modify (or not) its antibiotics policy.

2.4. Inclusion Criteria

Patients were included if they were admitted between 1 January 2017 to 31 December 2020 in a NICU and if the first prescription was before the 28th day of life. The study was limited to injectable intravenous aminoglycoside prescriptions in the first 28 days of life.

2.5. Definitions

The prescription indicates a UD (mg/kg) and a TI before the next dose. The DD (mg/kg/d) is calculated for the purpose of the study and in accordance with previous publications ($DD = (UD/TI) \times 24$) to make the results consistent and comparable across studies or NW.

Aminoglycosides over- and under-daily dosing were established by comparing the dosing parameters to a panel of reference values which are the minimum and maximum values available in representative reference literature (*Pediatric and Neonatal Dosage Handbook*, BNFc–British National Formulary for children, ANSM–Agence Nationale de Sécurité du Médicament, SFN–Société Française de Néonatalogie). More details on references values are in Supplemental Table S1.

This method of identifying over- and under-daily dosing is derived from ASP applied to NICU [10,11,15,16]. Over- and under-daily dosing is defined according to the highest and lowest daily dosing values calculated from available textbooks and recommendations [20].

The end of an aminoglycoside treatment is defined by the cessation of the prescription of the molecule for at least 3 days. A resumption of the drug beyond this period corresponds to a new treatment.

2.6. Statistical Analysis

Results were presented using frequency and proportion for discontinuous variables and using the median and interquartile range (IQR) or mean and standard deviation for

continuous variables. Cochran–Armitage tests for trend and ANOVA (or Kruskal–Wallis test) were applied in GA and year comparisons.

A stepwise backward logistic regression was performed to identify factors associated with GENT overdosing after selecting them in univariate analysis (comparison of neonates with and without GENT overdosing using chi-square test or Fisher test for binary variables, and Student’s t-test or Wilcoxon–Mann–Whitney for continuous variables). The validity of the logistic models was verified by means of the Hosmer and Lemeshow global adequacy test and with the study of the discriminating power (area under the curve). Statistical analysis was conducted using SAS[®] software (Version 9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. Results

3.1. NICU Characteristics

Seventeen hospitals used the Logipren CPOE/CDS for the entire four-year study period, while an additional six hospitals accessed the BPEN network in the first year of registration. The median value for total admissions per hospital was 2091 neonates (IQR: 1613; 2938. Extreme values: 1185; 4633).

3.2. Patients Characteristics

A total of 53,818 patients were included in the study (Figure 1).

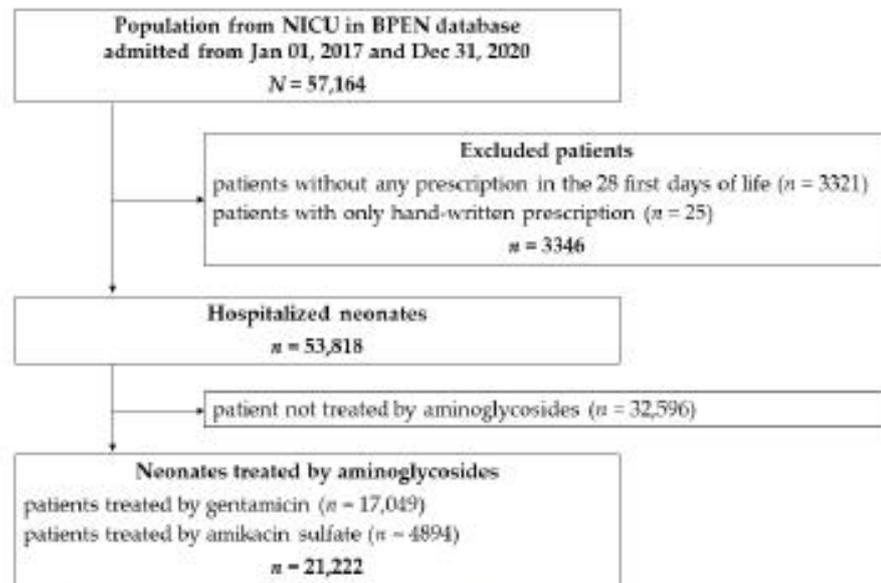


Figure 1. Selection of aminoglycosides treated population.

Of these, 54.6% were male, and the median GA was 36.0 weeks (IQR: 33.0; 39.0). The distribution of GA was as follows: 4.1% at 22–26 weeks, 13.4% at 27–31 weeks, 33.7% at 32–36 weeks, and 48.8% at >37 weeks. As for birth weight, the median value was 2480 g (IQR: 1780; 3210). Of the total population, 2.7% had a birth weight of less than 750 g, 4.2% were in the range (750; 999) 10.0% in (1000; 1499) 15.1% in (1500; 1999) and 67.3% above 2000 g. The overall hospital discharge mortality rate was 2.9%. The median length of stay was 8 days (IQR: 3; 21).

3.3. Characteristics of Aminoglycosides Prescription

3.3.1. Patient Exposure to Aminoglycosides

Among the 53,818 hospitalized neonates, the overall exposure rate to aminoglycosides was 39.4%, and exposure rates to GENT and AMK were 31.7% and 9.1%, respectively. Of

note, 721 patients (1.3%) received both GENT and AMK, with GENT being prescribed first in 86.8% of cases. Marginally, 2 patients received tobramycin.

3.3.2. Exposure to Gentamicin and Amikacin Prescription

Among neonates exposed to GENT, 90.4% started GENT within the first week; and among neonates exposed to AMK, 77.6% started AMK within the first week.

The mean (\pm standard deviation) duration of the first treatment was 1.8 (\pm 0.7) for GENT and 1.8 (\pm 0.9) for AMK. It was inversely and significantly related to GA ($p < 0.0001$) for GENT and AMK: 2.1 (\pm 0.9) and 2.2 (\pm 1.1) at 22–26 weeks, 2.0 (\pm 0.8) and 1.9 (\pm 0.9) at 27–31 weeks, 1.8 (\pm 0.7) and 1.7 (\pm 0.7) at 32–36 weeks, and 1.8 (\pm 0.7) and 1.7 (\pm 0.7) at term.

The average of first DD of GENT increased with GA from 2.8 mg/kg/d (\pm 0.5) at 22–26 weeks to 3.2 mg/kg/d (\pm 0.7) at 27–31, 4.2 mg/kg/d (\pm 1.1) at 32–36 weeks, and 4.9 mg/kg/d (\pm 0.6) at >37 weeks ($p < 0.0001$). The average of first DD of AMK increased with GA from 8.9 mg/kg/d (\pm 2.4) at 22–26 weeks to 9.6 mg/kg/d (\pm 2.8) at 27–31, 13.5 mg/kg/d (\pm 4.2) at 32–36 weeks, and 16.2 mg/kg/d (\pm 3.8) at >37 weeks ($p < 0.0001$). The mean of first DD of GENT increased over the study period from 3.9 mg/kg/d (\pm 1.1) in 2017 to 4.4 mg/kg/d (\pm 1.1) in 2020 ($p < 0.0001$). Conversely, mean of first DD of AMK decreased from 13.0 mg/kg/d (\pm 4.2) in 2017 to 12.3 mg/kg/d (\pm 5.1) in 2020 ($p = 0.001$).

The TI between the first 2 doses of GENT was mainly distributed in 3 values during the first week of life: 49.4% at 24 h, 26.4% at 36 h, and 22.9% at 48 h. The corresponding TI for AMK was distributed in 4 values: 48.0% at 24 h, 4.1% at 30 h, 8.5% at 36 h, and 37.1% at 48 h. The predominant TI for GENT treatments was 48 h for 96.8% of the 22–26 weeks and 64.7% of the 27–31 weeks, 36 h for 63.2% of the 32–36 weeks, and 24 h for 93.5% of the term group (Tables 1 and 2).

Table 1. Time interval between unit doses at first gentamicin administration by gestational age during the first week of life.

	Gestational Age (Weeks)				Total <i>n</i> = 15,407
	(22–26) <i>n</i> = 1358	(27–31) <i>n</i> = 3251	(32–36) <i>n</i> = 4171	≥ 37 <i>n</i> = 6627	
Time interval, <i>n</i> (%)					
24 h	39 (2.9)	52 (1.6)	1320 (31.6)	6196 (93.5)	7607 (49.4)
36 h	5 (0.4)	1041 (32.0)	2636 (63.2)	393 (5.9)	4075 (26.4)
48 h	1314 (96.8)	2103 (64.7)	83 (2.0)	32 (0.5)	3532 (22.9)

Table 2. Time interval between unit doses at first amikacin prescription according to gestational age during the first week of life.

	Gestational Age (Weeks)				Total <i>n</i> = 3799
	(22–26) <i>n</i> = 449	(27–31) <i>n</i> = 1027	(32–36) <i>n</i> = 1057	≥ 37 <i>n</i> = 1266	
Time interval, <i>n</i> (%)					
24 h	1 (0.2)	16 (1.6)	556 (52.6)	1250 (98.7)	1823 (48.0)
30 h	0 (0.0)	37 (3.6)	120 (11.4)	0 (0.0)	157 (4.1)
36 h	2 (0.4)	239 (23.3)	80 (7.6)	1 (0.1)	322 (8.5)
48 h	397 (88.4)	712 (69.3)	297 (28.1)	5 (0.4)	1411 (37.1)
60 h	46 (10.2)	21 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	67 (1.8)

Globally, TI is set at 24 h in most GENT (49.4%) and AMK (48.0%) treatments. Afterward, the predominant TI is 36 h for GENT (26.4%) and 48 h for AMK (37.1%).

The increase in postnatal age at first prescription is also associated with a significant decrease in gentamicin TI in very preterm and extremely preterm infants, as shown in Tables 3 and 4.

Table 3. Distribution of time intervals between gentamicin doses in 1511 extremely preterm infants (22–26 weeks) according to postnatal age at first prescription.

	Postnatal Age at First Prescription			
	1st Week <i>n</i> = 1358	2nd Week <i>n</i> = 81	3rd Week <i>n</i> = 29	4th Week <i>n</i> = 43
Time interval, <i>n</i> (%)				
24 h	39 (2.9)	1 (1.2)	1 (3.4)	2 (4.7)
36 h	5 (0.4)	14 (17.3)	8 (27.6)	15 (34.9)
48 h	1314 (96.8)	66 (81.5)	20 (69.0)	26 (60.5)

Table 4. Distribution of time intervals between gentamicin doses in 3641 very preterm infants (27–31 weeks) according to postnatal age at first prescription.

	Postnatal Age at First Prescription			
	1st Week <i>n</i> = 3251	2nd Week <i>n</i> = 228	3rd Week <i>n</i> = 99	4th Week <i>n</i> = 63
Time interval, <i>n</i> (%)				
24 h	52 (1.6)	45 (19.7)	25 (25.3)	31 (49.2)
36 h	1041 (32.0)	95 (41.7)	37 (37.4)	16 (25.4)
48 h	2103 (64.7)	84 (36.8)	36 (36.4)	16 (25.4)

The increase in postnatal age at first prescription is also associated with a significant decrease in amikacin TI in very preterm and extremely preterm infants, as shown in Tables S2 and S3 in Supplemental Materials.

3.3.3. The Question of Aminoglycoside over-and under-Dosing

Compared to literature references (Table S1), the rates of neonates exposed to over-and under-dosing were 1.5% and 2.7% for GENT and 0.3% and 1.0% for AMK, respectively. Overdosing rates in GENT-treated neonates decreased significantly over the 4 years of the study: 2.3% in 2017, 1.3% in 2018 and 2019, 1.1% in 2020 ($p < 0.0001$). By GA category, the decrease was significant between 2017 and 2020 at 27–31 weeks (from 4.0% to 1.9%; $p = 0.04$); and also, at 32–36 weeks (from 3.2% to 0.9%; $p < 0.0001$). Likewise, for GENT under-dosing, exposure rates declined from 3.2% in 2017 to 2.3% in 2020 ($p = 0.02$).

Conversely, exposure to AMK over-and under-dosing did not change over the 4-year period regardless of GA category.

Variability of over-and underdosing rates in NICU is illustrated in Figures 2 and 3. Depending on hospitals, the overall overdosing rate varied from 0 to 3.9% for GENT (Figure 2) and from 0 to 7.1% for AMK (Figure 3).

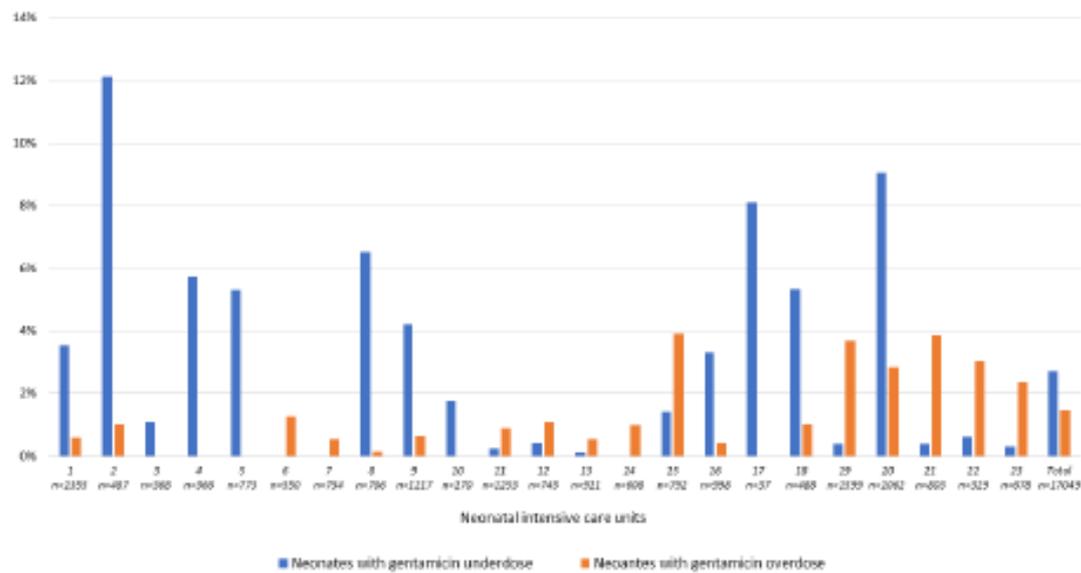


Figure 2. Proportions of neonates with at least one gentamicin over- or under-dosed prescription in 23 neonatal intensive care units.

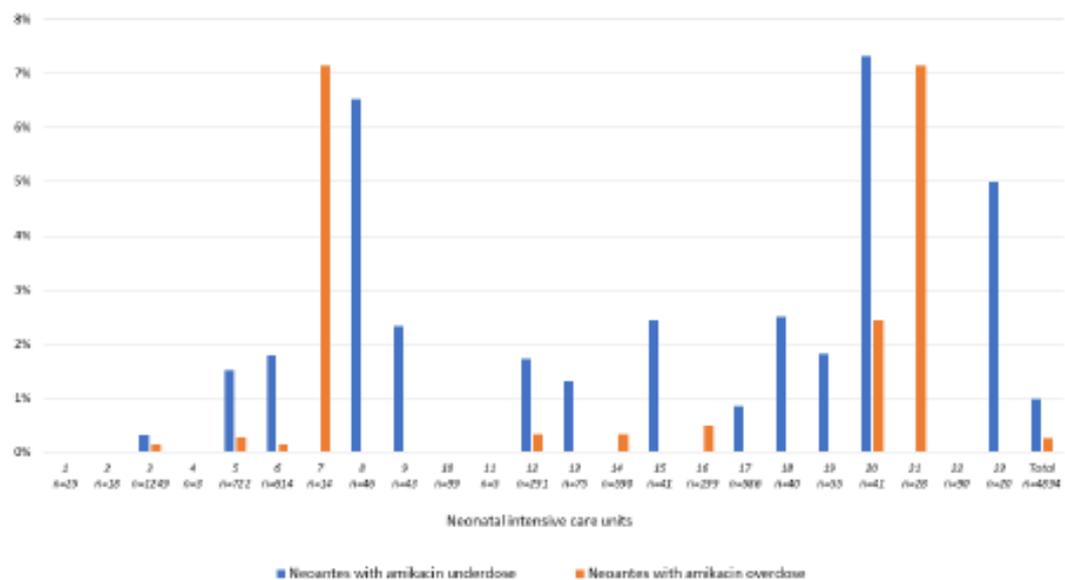


Figure 3. Proportions of neonates with at least one amikacin over- or under-dosed prescription in 23 neonatal intensive care units.

Univariate analysis identified several factors associated with GENT overdose (Table 5). In multivariate analysis, the factors significantly associated with GENT overdose were the year of admission, GA below 37 weeks, length of stay, and more than 2 days of administration of the treatment. These factors provide satisfactory precision with an AUC (area under the curve) of 0.75.

Table 5. Univariate and multivariate analysis of patients' characteristics according to gentamicin overdosing.

	No n = 16,800	Yes n = 249	p-Value	OR * (CI 95%)	p-Value
Year of admission, n (%)			<0.0001		<0.0001
2017	3673 (21.9)	87 (34.9)		1	
2018	4448 (26.5)	58 (23.3)		0.55 (0.39; 0.77)	
2019	4409 (26.2)	56 (22.5)		0.54 (0.38; 0.76)	
2020	4270 (25.4)	48 (19.3)		0.47 (0.33; 0.68)	
Male, n (%)	9706 (57.8)	141 (56.6)	0.72		
Birth weight (g), mean (±SD)	2366 (1053)	1688 (804)	<0.0001		
Birth weight Z-score, mean (±SD)	−0.2 (1.0)	−0.2 (0.9)	0.61		
Intrauterine growth restriction (birth weight z-score < −1.28), n (%)	2159 (12.9)	23 (9.2)	0.09		
Gestational age (weeks), n (%)			<0.0001		<0.0001
(22; 26)	1484 (8.8)	27 (10.8)		1.45 (0.82; 2.56)	
(27; 31)	3535 (21.0)	106 (42.6)		3.02 (1.93; 4.73)	
(32; 36)	4394 (26.2)	81 (32.5)		2.60 (1.71; 3.97)	
≥37	7387 (44.0)	35 (14.1)		1	
Length of stay (days), mean (±SD)	25.6 (33.5)	42.9 (37.1)	<0.0001		
Length of stay (days), n (%)					<0.0001
(1; 4)	4303 (25.6)	14 (5.6)		1	
(5; 11)	4235 (25.2)	32 (12.9)		1.87 (0.99; 3.54)	
(12; 35)	4215 (25.1)	91 (36.5)		3.65 (2.02; 6.62)	
≥36	4047 (24.1)	112 (45.0)		3.30 (1.76; 6.19)	
Amikacin exposure during hospitalization, n (%)	707 (4.2)	14 (5.6)	0.27		
Neonates with at least one amikacin underdose, n (%)	12 (0.1)	0 (0.0)	0.99		
Duration of gentamicin (days), n (%)			<0.0001		<0.0001
(1; 2)	13,498 (80.3)	150 (60.2)		1	
(3; 4)	2627 (15.6)	55 (22.1)		1.40 (1.01; 1.94)	
≥5	675 (4.0)	44 (17.7)		4.08 (2.77; 6.03)	
Postnatal age at first prescription of gentamicin, mean (±SD)	1.9 (4.6)	3.0 (6.3)	0.07		

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; * adjusted on year of admission, gestational age, length of stay, and duration of gentamicin.

4. Discussion

This study examined aminoglycosides prescription in 23 NICU that cared for approximately 53,000 neonates over a 4-year period (2017–2020). The global exposure rate was 31.7% for GENT and far below for AMK (9.1%). The CPOE/CDS system allowed a complete prescription of all drugs, a complete record of all prescription data, and an annual benchmarking of antibiotics prescription. In those conditions, we observed a reduction in GENT over- and under-dosing (53% and 28%, respectively) while the corresponding rates for AMK did not vary. Paradoxically, the mean daily dose of GENT increased over the 4-year period. Conversely, the mean daily dose of AMK significantly decreased from 2017 to 2020. Therefore, changes in the daily dose of aminoglycosides were unable to predict changes in over- and under-dosing. In fact, GENT over-dosing was not a uniform phenomenon. It was strongly dependent on GA. It was mainly present at 27–31 weeks and at 32–36 weeks (4.0% and 3.2% in 2017, respectively). Four years later, the incidence of GENT over-dosing in the two categories of preterm neonates fell to 1.9% and 0.9%, respectively. Overall, this population study shows that if the daily dose of aminoglycoside is the cornerstone for benchmarking studies or ASP, additional results (TI, UD, and duration of treatments) are required.

These results about GENT and AMK prescribing are consistent with a recent European survey of antibiotics protocols used in 271 NW [2]. Protocols for antibiotics treatments were related to early-onset neonatal infection, late-onset neonatal infection, and necrotizing enterocolitis. GENT and AMK were the aminoglycosides prescribed in 98% of protocols,

the remaining percentage being provided by tobramycin [2] as in this study. More generally, the leading position of GENT is widely recognized, but the rank of AMK varies according to studies. A recent US study by Stark et al. [21, in press] describes a cohort of approximately 800,000 newborns from 363 NICU in the Pediatrix Medical Group; GENT ranks 2nd on the list of all drugs prescribed during 2010–2018, tobramycin ranks 27th, and amikacin ranks 70th [21].

Globally, results from literature and our own research show that neonatologists mostly choose GENT, especially in early-onset neonatal infections [2].

It is interesting to highlight that ASP's aim is usually to reduce the initiation and duration of antibiotics treatments in NICU by comparing their exposure rates within and between centers. In the year 2015, a huge variability in antibiotics exposure was shown when Schulman et al. [10] reported that exposure to antibiotics among 127 Californian NICU ranged between 2.4% and 97.1%. This rate was independent of proven infection, necrotizing enterocolitis, surgical volume, or mortality. Conversely, an ASP including 89 European NICU from 21 countries found that GENT and AMK were the most frequently prescribed aminoglycoside with little variance in dosing as to the BNFC and Neofax reference values [3]. An Antibiotics Prevalence Survey of Australian hospitalized newborns recently found that the most prescribed antibiotic was also GENT with a median dose of 5 mg/kg/d (IQR: 4; 5) [22]. Even though the benefits of ASP are variously appreciated, a decrease of 34% (16.7 to 12.1%) in antibiotic utilization on the audit day was obtained by the Vermont Oxford Network, which involved 146 NICU participating in an internet-based quality improvement collaborative [23].

Results from this study suggest that the traditional exposure rate to aminoglycosides in NICU is not sufficient to estimate adequacy to professional references. Dosing is a cornerstone to improve the prescription of aminoglycosides. Daily dosing is a useful indicator of good prescribing in adult ICU, and it has also been used in NICU. It is calculated from UD and TI, but it is not, *per se*, an aim of prescription.

Indeed, the practitioner aims to give an appropriate UD to reach optimal peak and efficacy and an appropriate TI through avoiding toxicity but maintaining efficacy. Blood samples for measurement of peak and trough concentrations are useful for close dosing adaptation. However, availability, cost, pain, and blood spoliation limit their use in NICU. Approximately one-third of GENT-treated neonates had blood levels measured in a recent survey [2]. UD and especially TI closely depend on GA and postnatal age. Our study shows how intense they are. Even though the full-term newborns usually necessitated a UD of aminoglycoside given once a day in the first days of life, the TI was enlarged to 36 h or 48 h in infants with the lowest GA and more in some infants. It is important to stress that a TI at 24 h was also the first prescription of GENT in 3.85% of preterm infants below 32 weeks, while the recommendation is 48 h. Therefore, these data indicate that comparison between centers should associate DD, UD, and TI and close analysis of outliers.

It should be noted that prescribing via an identical CPOE/CDS in all the NICUs in this study simplifies assessment prescribing within each unit since a common therapeutic base is initially implemented in each NICU. However, this therapeutic base can be locally modified (UD and TI), which may be an explanation for some inter-unit variations in this study. These variations could also reflect variations observed between the different recommendations of the textbooks and guidelines in the literature [20].

Using a CPOE/CDS system makes prescriptions more secure, as demonstrated in a recent review of all electronic ordering systems with or without cognitive support [24–26]. The cognitive support helps the prescriber by automatically providing all parameters of prescription (UD, TI, route, monitoring, preparation, administration). Alerts are required if contraindications or too high or too low doses are prescribed. A drug dictionary is necessary to make prescriptions in accordance with scientific data, even though most drug prescriptions are made off-label. In the near future, new methods based on micro sampling non-invasive samples should overcome actual difficulties for aminoglycosides.

Limits and Strengths

By nature, this retrospective study suffers limits of which some are specific.

The medication dictionary gives no recommendation about monitoring biological parameters of nephrotoxicity and about blood levels aminoglycoside dosage. It was thought that diversity in local practices and inconsistency in some definitions (i.e., neonatal renal failure) would create a disturbing environment without clear benefit at the benchmarking step.

Variability is high between reference recommendations as well as between centers. This is a strong argument for expanding benchmarking practices and identifying the best practices to obtain optimal efficacy.

5. Conclusions

The high quality of prescription in NICU is hard to obtain. Exposure rate to antibiotics has been the first step, but it is not sufficient, particularly for aminoglycosides. Electronic prescription now allows the individualization of prescribing and is also a way for continuous benchmarking at local, regional, or national levels. A transformation of prescription in its quantitative and qualitative aspects will rely on electronic cognitive help.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/antibiotics10111422/s1>, Table S1. Unit daily doses of gentamicin and amikacin, according to the literature. Table S2. Distribution of time intervals between amikacin doses in 680 extremely preterm infants (22–26 weeks) according to postnatal age at first prescription. Table S3. Distribution of time intervals between amikacin doses in 1366 very preterm infants (27–31 weeks) according to postnatal age at first prescription.

Author Contributions: J.-B.G., S.M.-M., B.G. and S.L. conceived the design and concepts. J.-B.G. and S.M.-M. wrote the manuscript. S.L. oversaw the database and statistical analyses and contributed key information for Tables and Figures. S.A., C.A., G.B., R.B., L.C., Y.C., C.D., M.D.-D.M., G.E., F.F., O.E., O.G., E.K.-D., A.L., C.L., M.D.M., G.M., J.M., A.M.-D., A.-S.P., D.R., H.R., J.-M.R., contributed to the conceptualization, the review and the editing. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study is part of a European research program FEDER number 2014-34018 (https://ec.europa.eu/regional_policy/en/funding/erdf/) about benchmark of prescription in NICU.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of the National Commission for Data Protection and Privacy (DE-2015-099; DE-2017-410).

Informed Consent Statement: The studies involving human participants were reviewed and approved by National Commission for Data Protection and Privacy, *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*. Written informed consent from the participants' legal guardian/next of kin was not required to participate in this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

Data Availability Statement: The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors without undue reservation.

Acknowledgments: We thank the local coordinators responsible for the implementation of the benchmarking process, including actions issued from annual local results: Soumeth Abasse, CH Mayotte; Ceneric Alexandre, CHU Caen; Guillaume Binson, CHU Poitiers; Francesco Bonsante, CHU Sud Réunion; Roselyne Brat, CHR Orléans; Laurence Caeymaex, CHI Créteil; Marie-Laure Charkaluk, GHICL; Claire Claverie, CH Douai; Antonin Cornu, CH Metz-Thionville; Yvan Couringa, CH Cayenne; Cécile Desbruyeres, CH Chambéry; Massimo Di Maio, CHU Nîmes; Marine Dorsi, CH Nouméa; Abdellah ElGellab, CH Lens; Guillaume Escourrou, CHI Montreuil; Florencia Flamein, CHRU Lille; Olivier Feschelles, CHU Martinique; Olivier Girard, CH St-Denis; Ghostine Ghida, CHU Amiens; Magloire Gnansounou, CHSA Maubeuge; Leila Karaoui, CH Meaux; Elsa Kermorvant-Duchemin, French Society of Neonatology; Yaovi Kugbe, CHOG; Catherine Lafon, CH Arras; Alexandre Lapillonne, Necker-Enfants Malades; Florence Le Bail Dantec, CH Saint-Brieuc; Laurence Martinat, CH Macon; Gsél Mazeiras, CH Cote Basque; Julien Mourdie, CH Le Havre; Amélie Moussy-Durandy, CHI Poissy; Karine Norbert, CH Pau; Anne-Sophie Pages, CH Cotentin; Duksha

Ramful, CHU Nord Réunion; Hasinirina Razafimahefa, CH Corbeil-Essonnes; Jean-Marc Rosenthal, CHU Guadeloupe; Magali Vidal, CH Perpignan; Amine Yangui, CHI Pontoise.

Conflicts of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

- Martin-Mons, S.; Lorrain, S.; Iacobelli, S.; Gouyon, B.; Gouyon, J.-B.; B-PEN Study Group. Antibiotics Prescription Over Three Years in a French Benchmarking Network of 23 Level 3 Neonatal Wards. *Front. Pharmacol.* **2021**, *11*, 585018. [\[CrossRef\]](#)
- Garrido, E.; Allegaert, K.; Arribas, C.; Villamor, E.; Raffaeli, G.; Paniagua, M.; Cavallaro, G.; on behalf of European Antibiotics Study Group. Variations in Antibiotic Use and Sepsis Management in Neonatal Intensive Care Units: A European Survey. *Antibiotics* **2021**, *10*, 1046. [\[CrossRef\]](#)
- Metsvaht, T.; Nellis, G.; Varendi, H.; Nunn, A.J.; Graham, S.; Rieutord, A.; Storme, T.; McElroy, J.; Mulla, H.; Turner, M.A.; et al. High variability in the dosing of commonly used antibiotics revealed by a Europe-wide point prevalence study: Implications for research and dissemination. *BMC Pediatr.* **2015**, *15*, 41. [\[CrossRef\]](#)
- Shahmoradi, L.; Safdari, R.; Ahmadi, H.; Zahmatkeshan, M. Clinical decision support systems-based interventions to improve medication outcomes: A systematic literature review on features and effects. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* **2021**, *35*, 27. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Nguyen, M.-N.R.; Mosel, C.; Grzeskowiak, L.E. Interventions to reduce medication errors in neonatal care: A systematic review. *Ther. Adv. Drug Saf.* **2017**, *9*, 123–155. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Devin, J.; Cleary, B.J.; Cullinan, S. The impact of health information technology on prescribing errors in hospitals: A systematic review and behaviour change technique analysis. *Syst. Rev.* **2020**, *9*, 275. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Rajar, P.; Saugstad, O.D.; Berild, D.; Dutta, A.; Grøisen, G.; Lausten-Thomsen, U.; Mande, S.S.; Nangia, S.; Petersen, F.C.; Dahle, U.R.; et al. Antibiotic Stewardship in Premature Infants: A Systematic Review. *Neonatology* **2020**, *117*, 673–686. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Cantey, J.B.; Wozniak, P.S.; Pruszyński, J.; Sánchez, P.J. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): A prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect. Dis.* **2016**, *16*, 1178–1184. [\[CrossRef\]](#)
- Lu, C.; Liu, Q.; Yuan, H.; Wang, L. Implementation of the smart use of antibiotics program to reduce unnecessary antibiotic use in a neonatal ICU: A prospective interrupted time-series study in a developing country. *Crit. Care Med.* **2019**, *47*, e1–e7. [\[CrossRef\]](#)
- Schulman, J.; Dimand, R.J.; Lee, H.C.; Duenas, G.V.; Bennett, M.V.; Gould, J.B. Neonatal Intensive Care Unit Antibiotic Use. *Pediatrics* **2015**, *135*, 826–833. [\[CrossRef\]](#)
- Schulman, J.; Profit, J.; Lee, H.C.; Duenas, G.; Bennett, M.V.; Parucha, J.; Jaconson, M.A.; Gould, J.B. Variations in Neonatal Antibiotic Use. *Pediatrics* **2018**, *142*, e20180115. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- O’Leary, E.N.; van Santen, K.L.; Edwards, E.M.; Braun, D.; Buus-Frank, M.E.; Edwards, J.R.; Guzman-Cottrill, J.A.; Horbar, J.D.; Lee, G.M.; Neuhauser, M.M.; et al. Using NHSN’s Antimicrobial Use Option to Monitor and Improve Antibiotic Stewardship in Neonates. *Hosp. Pediatr.* **2019**, *9*, 340–347. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Fanaroff, A.A.; Fanaroff, J.M. Advances in Neonatal Infections. *Am. J. Perinatol.* **2020**, *37*, S5–S9. [\[CrossRef\]](#)
- Klingenberg, C.; Kornelisse, R.F.; Buonocore, G.; Maier, R.F.; Stocker, M. Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis—At the Crossroad between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship. *Front. Pediatr.* **2018**, *6*, 285. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Akinboyo, L.C.; Gerber, J.S. Principles, policy and practice of antibiotic stewardship. *Semin. Perinatol.* **2020**, *44*, 151324. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Mukhopadhyay, S. Antibiotic stewardship in neonates and in neonatal intensive care units. *Semin. Perinatol.* **2020**, *44*, 151321. [\[CrossRef\]](#)
- Gouyon, B.; Iacobelli, S.; Saliba, E.; Quantin, C.; Pignolet, A.; Jacqz-Aigrain, E.; Gouyon, J.B. A Computer Prescribing Order Entry—Clinical Decision Support system designed for neonatal care: Results of the ‘preselected prescription’ concept at the bedside. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2016**, *42*, 64–68. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Gouyon, B.; Martin-Mons, S.; Iacobelli, S.; Razafimahefa, H.; Kermorvant-Duchemin, E.; Brat, R.; Caeymaex, L.; Couringa, Y.; Alexandre, C.; Lafon, C.; et al. Characteristics of prescription in 29 Level 3 Neonatal Wards over a 2-year period (2017–2018). An inventory for future research. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0222667. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Allegaert, K.; Smits, A.; Van Donge, T.; Anker, J.V.D.; Sarafidis, K.; Levtchenko, E.; Mekahli, D. Renal Precision Medicine in Neonates and Acute Kidney Injury: How to Convert a Cloud of Creatinine Observations to Support Clinical Decisions. *Front. Pediatr.* **2020**, *8*, 366. [\[CrossRef\]](#)
- Liem, T.B.Y.; Slob, E.M.A.; Termote, J.U.M.; Wolfs, T.F.W.; Egberts, A.C.G.; Rademaker, C.M.A. Comparison of antibiotic dosing recommendations for neonatal sepsis from established reference sources. *Int. J. Clin. Pharm.* **2018**, *40*, 436–443. [\[CrossRef\]](#)
- Stark, A.; Smith, P.B.; Hornik, C.P.; Zimmerman, K.O.; Hornik, C.D.; Pradeep, S.; Clark, R.H.; Benjamin, D.K.; Laughon, M.; Greenberg, R.G. Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit and Changes from 2010 to 2018. *J. Pediatr.* **2021**. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- McMullan, B.J.; Mahony, M.; Java, L.; Mostaghim, M.; Plaister, M.; Wu, C.; White, S.; Al Yazidi, L.; Martin, E.; Bryant, P.; et al. Improving intravenous-to-oral antibiotic switch in children: A team-based audit and implementation approach. *BMJ Open Qual.* **2021**, *10*, e001120. [\[CrossRef\]](#)

23. Ho, Y.; Buus-Frank, M.E.; Edwards, E.M.; Morrow, K.A.; Ferrelli, K.; Srinivasan, A.; Pollock, D.A.; Dukhovny, D.; Zupancic, J.A.; Pursley, D.M.; et al. Adherence of Newborn-Specific Antibiotic Stewardship Programs to CDC Recommendations. *Pediatrics* **2018**, *142*, e20174322. [[CrossRef](#)]
24. Alghamdi, A.A.; Keers, R.; Sutherland, A.; Ashcroft, D. Prevalence and Nature of Medication Errors and Preventable Adverse Drug Events in Paediatric and Neonatal Intensive Care Settings: A Systematic Review. *Drug Saf.* **2019**, *42*, 1423–1436. [[CrossRef](#)]
25. Koeck, J.A.; Young, N.J.; Kontry, U.; Orlikowsky, T.; Bassler, D.; Eisert, A. Interventions to Reduce Medication Dispensing, Administration, and Monitoring Errors in Pediatric Professional Healthcare Settings: A Systematic Review. *Front. Pediatr.* **2021**, *9*, 633064. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Allegaert, K. Rational Use of Medicines in Neonates: Current Observations, Areas for Research and Perspectives. *Healthcare* **2018**, *6*, 115. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Annexe 15. Cinq illustrations de la prescription dans le LAP Logipren®

logipren Séverine MARTIN (Administrateur) Néonatalogie (HOPITAL DES ENFANTS) VM LOCALE 2.3.3

Bébé TEST 21 août 2021 (JFF: 0123456789) 1 900 g

Prescription hospitalière

DDI ou nom de spécialité: **genta** Classe thérapeutique

Page 1 1 de 1

Gentamicine - GENTAMICINE PANPHARMA 10 mg sol inj

Données cliniques utilisées pour les calculs

Poids de prescription: 1.900 g Surface corporelle (Formule pédiatrique): 0.14 m²

Volume de la prescription médicamenteuse

Valeur: 0 ml

logipren Séverine MARTIN (Administrateur) Néonatalogie (HOPITAL DES ENFANTS) VM LOCALE 2.3.3

Bébé TEST 21 août 2021 (JFF: 0123456789) 1 900 g

Prescription hospitalière

DDI ou nom de spécialité: **genta** Classe thérapeutique

Page 1 1 de 1

Gentamicine - GENTAMICINE PANPHARMA 10 mg sol inj

AC < 30 sem	Doses
<ul style="list-style-type: none"> infection à germe sensible suspicion d'infection bactérienne néonatale précoce INBP confirmée 	<input type="checkbox"/> IV Dose = 7 mg/kg Intervalle = 48 h benzoates ⓘ
AC >= 30 sem & AC < 34 sem	Doses
<ul style="list-style-type: none"> infection à germe sensible suspicion d'infection bactérienne néonatale précoce INBP confirmée 	<input type="checkbox"/> IV Dose = 6,5 mg/kg Intervalle = 36 h benzoates ⓘ
AG > 37 sem	Doses
<ul style="list-style-type: none"> suspicion d'infection bactérienne néonatale précoce infections à germes sensibles 	<input type="checkbox"/> IV Dose = 5 mg/kg Intervalle = 24 h benzoates ⓘ
AC > 34 sem & AC < 37 sem	Doses
<ul style="list-style-type: none"> suspicion d'infection bactérienne néonatale précoce INBP confirmée infections à germes sensibles 	<input type="checkbox"/> IV Dose = 6 mg/kg Intervalle = 24 h benzoates ⓘ
Prescription manuelle	Doses
	<input type="checkbox"/> Prescription manuelle

A débiter : Dès validation de la prescription Autre

Ajouter à la prescription

logipren Séverine MARTIN (Administrateur) Néonatalogie (HOPITAL DES ENFANTS) VM LOCALE 2.3.8

Bébé TEST 31 août 2021 (IPP :0123456789)
 AG 30 SA + 0) PN 1 500 g
 AC 30 SA + 0) Pts prescrits 1 500 g (31/08/21)
 APN 0)
 26 août 2021
 UF Réa Néonatal - Chambre Bleue - LI01

Prescription hospitalière

Medicaments Nutrition/Perfusions Surveillances Divers Bilans Consultations & Examens complémentaires

DCI ou nom de spécialité Classe thérapeutique

Données cliniques utilisées pour les calculs

Poids de prescription 1 500 g Surface corporelle (formule pédiatrique) 0,14 m²

Volume de la prescription médicamenteuse

Volume 2 ml Volume rapporté au poids 1,3 ml/kg

Poids de naissance 1 500 g (31/08/21)

Gentamicine (GENTAMICINE PANPHARMA 10 mg sol inj)

Indication(s) infection à germe sensible suspicion d'infection bactérienne néonatale précoce INBP confirmée Autres, précisez

Traitement Débuté le 31 août 2021 (J1) Traitement à réévaluer entre H24 et H72

Notes 0 / 4096

benzoates | 31 août 2021 dès la validation de la prescription au ?

Prescription : 3,5 mg/kg/j, soit 7 mg/kg toutes les 48 h, soit 10,5 mg toutes les 48 h en intraveineuse en 30 min

Préparation : Ampoule de 10 mg pour 1 ml
 (1/1) - Prendre 1,1 ml, ajouter 0,9 ml de G5% , on obtient 2 ml = 11 mg (5,5 mg/ml) ;
 Administration : Administrer 2 ml en intraveineuse en 30 min à un débit de 4 ml/h (+11 mg, écart + 5 %) ;
 Rinçage : 2 ml de G5% en intraveineuse en 30 min à un débit de 4 ml/h

logipren Séverine MARTIN (Administrateur) Néonatalogie (HOPITAL DES ENFANTS) VM LOCALE 2.3.8

Bébé TEST 31 août 2021 (IPP :0123456789)
 AG 30 SA + 0) PN 1 500 g
 AC 30 SA + 0) Pts prescrits 1 500 g (31/08/21)
 APN 0)
 26 août 2021
 UF Réa Néonatal - Chambre Bleue - LI01

Prescription non validée

TEST/Bébé (IPP :0123456789) Prescription du 31 août 2021 à 13h43

Admission 26 août 2021 à 14h10 Localisation Néonatalogie (HOPITAL DES ENFANTS) UF Réa Néonatal - Chambre Bleue - LI01

Dr Séverine MARTIN Médecin référent 31 août 2021

Date de naissance 31 août 2021 (1 500 g) Sexe Féminin Intolérances / Hypersensibilités

Poids de prescription 1 500 g AG 30 SA + 0) Pathologies

Surface corporelle 0,14 m² AC 30 SA + 0) APN 0)

Tout cocher pour impression

Médicaments

Gentamicine (GENTAMICINE PANPHARMA 10 mg sol inj)

Débuté le : 31 août 2021 (J1)
 Indication(s) : infection à germe sensible

benzoates | 31 août 2021 dès la validation de la prescription au ?

Prescription : 3,5 mg/kg/j, soit 7 mg/kg toutes les 48 h, soit 10,5 mg toutes les 48 h en intraveineuse en 30 min

Préparation : Ampoule de 10 mg pour 1 ml
 (1/1) - Prendre 1,1 ml, ajouter 0,9 ml de G5%, on obtient 2 ml = 11 mg (5,5 mg/ml) ;
 Administration : Administrer 2 ml en intraveineuse en 30 min à un débit de 4 ml/h (+11 mg, écart + 5 %) ;
 Rinçage : 2 ml de G5% en intraveineuse sur 30 min à un débit de 4 ml/h

logipren Séverine MARTIN (Administrateur) Néonatalogie (HOPITAL DES ENFANTS) VM LOCALE 2.3.8

Bébé TEST 31 août 2021 (IPP :0123456789)
 AG 30 SA + 0) PN 1 500 g
 AC 30 SA + 0) Pts prescrits 1 500 g (31/08/21)
 APN 0)
 26 août 2021
 UF Réa Néonatal - Chambre Bleue - LI01

Prescription non validée

TEST/Bébé (IPP :0123456789) Prescription du 31 août 2021 à 13h44

Admission 26 août 2021 à 14h10 Localisation Néonatalogie (HOPITAL DES ENFANTS) UF Réa Néonatal - Chambre Bleue - LI01

Dr Séverine MARTIN Médecin référent 31 août 2021

Date de naissance 31 août 2021 (1 500 g) Sexe Féminin Intolérances / Hypersensibilités

Poids de prescription 1 500 g AG 30 SA + 0) Pathologies

Surface corporelle 0,14 m² AC 30 SA + 0) APN 0)

Tout cocher pour impression

Médicaments

Gentamicine (GENTAMICINE PANPHARMA 10 mg sol inj)

Débuté le : 31 août 2021 (J1)
 Indication(s) : infection à germe sensible

benzoates | 31 août 2021 à 11h44 au ?

Prescription : 3,5 mg/kg/j, soit 7 mg/kg toutes les 48 h, soit 10,5 mg toutes les 48 h en intraveineuse en 30 min

Préparation : Ampoule de 10 mg pour 1 ml
 (1/1) - Prendre 1,1 ml, ajouter 0,9 ml de G5%, on obtient 2 ml = 11 mg (5,5 mg/ml) ;
 Administration : Administrer 2 ml en intraveineuse en 30 min à un débit de 4 ml/h (+11 mg, écart + 5 %) ;
 Rinçage : 2 ml de G5% en intraveineuse sur 30 min à un débit de 4 ml/h