



**HAL**  
open science

**La résistance aux antibiotiques dans les pays à ressources limitées : mise en place, efficience et enjeux des systèmes de surveillance clinico-biologique, l'expérience du Laos et de Madagascar**

Christelle Elias

► **To cite this version:**

Christelle Elias. La résistance aux antibiotiques dans les pays à ressources limitées : mise en place, efficience et enjeux des systèmes de surveillance clinico-biologique, l'expérience du Laos et de Madagascar. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2024. Français. NNT : 2024LYO10268 . tel-04923634

**HAL Id: tel-04923634**

**<https://theses.hal.science/tel-04923634v1>**

Submitted on 31 Jan 2025

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

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

**THESE de DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**Ecole Doctorale N° 341  
Evolution Ecosystèmes Microbiologie Modélisation**

**Spécialité de doctorat : Épidémiologie  
Discipline : Santé Publique**

Soutenue publiquement le 09/12/2024, par :  
**Christelle ELIAS**

---

**La résistance aux antibiotiques dans les pays à ressources limitées :  
mise en place, efficience et enjeux des systèmes de surveillance  
clinico-biologique, l'expérience du Laos et de Madagascar.**

---

Devant le jury composé de :

<b>Pr ZAHAR Jean-Ralph</b>	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Université Paris 13, HU Paris Seine-Saint-Denis	Rapporteur
<b>Pr KERNEIS Solen</b>	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Université Paris Cité, HU Paris Nord	Rapporteuse
<b>Pr FRIGGERI Arnaud</b>	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier UCBL 1, Hospices Civils de Lyon	Président du jury
<b>Dr HAENNI Marisa</b>	Cheffe d'unité adjointe Antibiorésistance et Virulence Bactériennes, ANSES	Examinatrice
<b>Dr FOURNIER Anna</b>	Praticien Hospitalier Universitaire Université Caen Normandie, CHU de Caen	Examinatrice
<b>Pr VANHEMS Philippe</b>	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier UCBL 1, Hospices Civils de Lyon	Directeur de thèse
<b>Dr BABIN François-Xavier</b>	Directeur Développement Fondation Mérieux	Co-directeur de thèse



## **Laboratoire de rattachement**

Équipe **Public Health, Epidemiology and Evolutionary Ecology of Infectious Diseases (PHE<sup>3</sup>ID)**, Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U1111, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Unité Mixte de Recherche (UMR) 5308, École Nationale Supérieure (ENS) de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1 (UCBL1)

Adresse de l'équipe : Université Claude Bernard Lyon 1, Site Laënnec, 7-11, rue Guillaume Paradin, 69372 LYON Cedex 08, France

*Celui qui n'appliquera pas de nouveaux remèdes doit s'attendre à de nouveaux maux ; car le temps est le plus grand des innovateurs.*

Francis Bacon

## Remerciements

Je remercie le Pr Philippe Vanhems, directeur de ce travail de thèse. Cela fait maintenant plusieurs années que nous travaillons ensemble, et vous m'avez encouragée à la réalisation de cette thèse d'université qui touche désormais à sa fin. Celle-ci constitue le socle d'une carrière hospitalo-universitaire sur laquelle vous m'avez sagement guidée et dans laquelle je m'épanouis aujourd'hui. Votre appui académique m'a été indispensable pour la conduite de ces travaux, tout comme dans mon quotidien professionnel. Vous avez toujours été à l'écoute tout au long de ce doctorat pour me conseiller et me rassurer. Votre expertise et rigueur scientifique ont été déterminantes dans l'aboutissement de ce travail. Je vous remercie sincèrement et vous exprime ma profonde gratitude.

Cette thèse a été étroitement dirigée par le Dr François-Xavier Babin à qui j'adresse mes plus humbles remerciements et mon entière reconnaissance. Merci de m'avoir fait confiance et donné l'opportunité de ce travail de thèse avec la Fondation Mérieux, sur une thématique qui me passionne. J'ai pu bénéficier de tes conseils avisés, ton expertise, ta connaissance indéfectible du terrain, et aussi d'un environnement bienveillant et « familial » au sein de la Fondation Mérieux. C'est un privilège d'avoir réalisé cette thèse dans de si agréables conditions. La passion que tu mets dans l'exercice de tes fonctions et ton intérêt pour la Santé Publique sont des plus respectables. Je t'exprime ainsi toute mon estime et mon admiration. Ce doctorat n'est que le début d'un long chemin, et qui je l'espère, me permettra de collaborer avec des experts de renommée internationale comme toi dans le futur.

Je remercie aussi le Pr Solen Kernéis pour avoir accepté d'évaluer ce travail en tant que rapporteur de thèse. Tes compétences et ton expertise sur l'antibiorésistance et le bon usage des antibiotiques seront cruciales dans l'évaluation de ces travaux.

Mes remerciements s'adressent également au Pr Jean-Ralph Zahar. Vous avez chaleureusement accepté de siéger au sein de mon jury et d'en être le rapporteur, je vous en suis reconnaissante. Votre expertise sur la problématique de la résistance aux antibiotiques, avec votre regard international, sera indispensable à l'évaluation de ce travail.

Je remercie le Dr Marisa Haenni pour l'intérêt que tu as manifesté à vouloir évaluer mon travail de thèse. Celui-ci traitant de la thématique de l'antibiorésistance, il me semblait important que la dimension Une Seule Santé soit représentée dans mon jury, et je te suis reconnaissante d'apporter ton expertise avec une approche différente de la santé humaine.

J'adresse aussi mes remerciements au Dr Anna Fournier. Merci de faire partie de mon jury. C'est un honneur pour moi que tu puisses relire mon travail et l'apprécier. Nous avons été formées par la même école pasteurienne et partageons les mêmes valeurs de la Santé Publique et je suis très heureuse que tu puisses prendre part à l'évaluation de ces travaux aujourd'hui.

Un grand merci également au Pr Arnaud Friggeri. Tu as accepté avec bienveillance de siéger au sein de mon jury, et j'en suis très reconnaissante. Ton regard de clinicien réanimateur ainsi que ton engagement pour améliorer l'usage des antibiotiques à l'hôpital ne feront qu'enrichir la discussion autour de ces travaux.

Je remercie aussi mon tuteur de thèse, le Pr Gérard Lina, ainsi que les membres du comité de suivi de thèse, le Dr Muriel Rabilloud, le Pr Jean-Yves Madec, le Pr Jean-Philippe Rasigade, ainsi que le Dr Julien Saison pour leurs remarques constructives au fil des réunions de suivi et tout au long de cette thèse.

Cette thèse n'aurait pas abouti sans l'accompagnement et la sagacité du Dr Laurent Raskine, que je remercie chaleureusement. Tu as su me faire confiance en mettant toujours en avant l'expertise épidémiologique, souvent négligée, dans les activités menées sur le terrain. Je t'exprime toute ma gratitude. Depuis le départ, tu as été toujours à l'écoute de mes interrogations, et présent lors des nombreux échanges avec les bureaux pays et les acteurs locaux. Ton expérience au sein de la Fondation Mérieux et ton regard de microbiologiste m'ont été indispensables à la construction et l'accomplissement de cette thèse. Encore merci pour ton soutien constant et pour tous ces moments partagés, passés, présents et à venir.

J'adresse une pensée particulière au Dr Élodie Dorangeon et au Dr Julien Saison, collaborateurs devenus amis, pour nos échanges, nos travaux conjoints et synergiques, les missions de terrain, dans une ambiance conviviale et enrichissante. J'ai été ravie de vous avoir rencontrés et d'avoir croisé votre chemin grâce à cette thèse. De cette rencontre est d'ailleurs née la MIC-2050 team.

Je remercie aussi le Dr Mathieu Raad, fondateur et père biologique de TSARA. C'est grâce à toi que j'ai participé à cette aventure scientifique, par la réalisation des analyses statistiques de ta thèse d'exercice de médecine sur TSARA I à Madagascar. Cela m'a donné l'occasion de faire grandir le projet à Madagascar, puis au Laos, avec l'appui de la Fondation Mérieux, et d'y apporter un point de vue d'épidémiologiste. Depuis toutes ces années, je te remercie de m'avoir fait confiance et pour les instants que nous avons partagés pendant cette thèse et au-delà.

Je remercie également tous les membres des équipes hospitalières du service Hygiène, Épidémiologie et Prévention des Hospices Civils de Lyon, des équipes pédagogiques de l'Université Lyon 1, et de recherche de l'équipe PHE<sup>3</sup>ID du Centre International de Recherche en Infectiologie, que je côtoie ponctuellement ou quotidiennement dans le cadre de mes fonctions. J'exprime une reconnaissance particulière à mes proches collaboratrices du Groupement Hospitalier Sud des HCL, qui m'ont encouragé et ont fait preuve de patience afin de m'octroyer le temps nécessaire à la réalisation de ce doctorat et de ses missions, et que ce manuscrit puisse être finalisé en toute sérénité.

Aussi, il m'est indispensable de remercier toutes les personnes qui ont œuvré de près ou de loin dans cette thèse, je vous suis sincèrement reconnaissante : Volatiana Andriananja, Elisabeth Ashley, Jean-Pierre Bossier, Marc Bonneville, Emmanuelle Boussières, Vincent Brioude, Vilada Chansamouth, Benoit Chevalier, Charles Court, François Dally-Martin, Cédric Dananché, Aude Descours, Khamsay Detleuxay, Martina Escher, Juliane Gebelin, Anne Gilbert, Riana Harivololona, Bounxou Keohavong, Khamloun Jumlyvong, Maria-Halima Laaberki, Jean-Pierre Lombart, Claude Mabilat, Chloé Masetti, Phaylinh Maniphonh, Milen Milenkov, Bastien Mollo, Catrin Moore, Paul Mouthon, Arno Muller, Abdoul-Salam Ouedraogo, Soulivanh Phanthavong, Athip Phaychith, Valy Phongsavath, Florence Pradel, Mihaja Raberahona, Antso Hasina Raherinandrasana, Luciana Rakotoarisoa, Johannie Rakotoniaina, Anja Mampianina Ramilson, Saida Rasoanandrasana, Mamy Jean de Dieu Randria, Nathalie de Rekeineire, Tamalee Roberts, Onanong Sengvilaipaserth, Thongphout Soukhaseum,

Nicolas Steenkeste, Nay Thi Ha, May Soe Thwe, Phonvixay Vilaylangsy, Manivanh Vongsouvath. Et à ceux que j'ai pu oublier, qu'ils me pardonnent.

J'ai vraiment pris plaisir à effectuer cette thèse sur un sujet que j'affectionne profondément depuis plusieurs années. Réaliser ce doctorat avec la Fondation Mérieux a été pour moi un réel honneur. Ce travail est avant tout à destination des populations les plus vulnérables, où la menace de l'antibiorésistance sévit le plus. Puissent-elles bénéficier de ces travaux pour améliorer leur santé et leur qualité de vie.

Enfin, j'exprime tout mon amour et ma reconnaissance à mon époux, qui m'a permis de trouver l'équilibre et l'harmonie entre la vie professionnelle et personnelle, indispensables à la concrétisation de ce travail. Mes pensées s'adressent aussi à nos deux filles, qui ont vu le jour et grandi parallèlement à cette thèse. Je leur dédie ce travail. Que les travaux entrepris et ceux à venir leur permettent d'évoluer dans un monde où la résistance aux antibiotiques ne sera, je l'espère, plus un fardeau.

## Valorisation scientifique

### 1. Publications dans des journaux à comité de lecture

- [Elias C](#), Raad M, Rasoanandrasana S, Raherinandrasana AH, Andriananja V, Raberahona M, Moore CE, Randria M, Raskine L, Vanhems P, Babin FX. Implementation of an antibiotic resistance surveillance tool in Madagascar, the TSARA project: a prospective, observational, multicentre, hospital-based study protocol. *BMJ Open*. 2024 Mar 19;14(3):e078504. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078504. PMID: 38508637; PMCID: PMC10953040.
- [Elias C](#), Thi Ha N, Sengvilaipaserth O, Phaychith A, Chansamouth V, Phongsavath V, Keohavong B, Detleuxay K, Maniphonh P, Soukhaseum T, Vanhems P, Babin FX. Antibiotic prescribing practices and antibiotic use quality indicators in Luang Prabang, Lao PDR: a point prevalence survey in a tertiary care hospital. *BMC Infect Dis*. 2024 Aug 13;24(1):818. doi: 10.1186/s12879-024-09614-4. PMID: 39138400.
- [Elias C](#), Rasoanandrasana S, Raherinandrasana AH, Andriananja V, Raskine L, Vanhems P, Babin FX, Determinants of the change of empiric antibiotic therapy upon reception of laboratory data: results from a nationwide antibiotic surveillance system in Madagascar, the TSARA project, En cours de soumission

### 2. Autres publications (hors cadre de la thèse)

- Moja L, Zanichelli V, Mertz D, Gandra S, Cappello B, Cooke GS, Chuki P, Harbarth S, Pulcini C, Mendelson M, Tacconelli E, Ombajo LA, Chitatanga R, Zeng M, Imi M, [Elias C](#), Ashorn P, Marata A, Paulin S, Muller A, Aidara-Kane A, Wi TE, Were WM, Tayler E, Figueras A, Da Silva CP, Van Weezenbeek C, Magrini N, Sharland M, Huttner B, Loeb M. WHO's essential medicines and AWaRe: recommendations on first- and second-choice antibiotics for empiric treatment of clinical infections. *Clin Microbiol Infect*. 2024 Apr;30 Suppl 2:S1-S51. doi: 10.1016/j.cmi.2024.02.003. Epub 2024 Feb 9. PMID: 38342438.
- GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024 Sep 28;404(10459):1199-1226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1. Epub 2024 Sep 16. PMID: 39299261.

### 3. Communications en congrès international

#### Orales

- Combining clinical and laboratory data: a strategy to enhance AMR surveillance in Madagascar, Antso Hasina Raherinandrasana, ASLM, Le Cap, Afrique du Sud, 2023

- Rasoanandrasana S, Raherinandrasana AH, Raad M, Randria M, Raskine L, Babin FX, Elias C, Preliminary results of an AMR surveillance tool in hospitals in a low-income country: the TSARA project in Madagascar, ECCMID, Copenhagen, 2023

#### Affichées

- Elias C, Phongsavath V, Chansamouth V, Sengvilaipaserth O, Vanhems P, Babin FX, Maniphone P, Soukhaseum P, Thi Ha N, Point Prevalence Survey on antibiotic use, Luang Prabang hospital, Lao PDR, ECCMID, Barcelone, 2024
- Elias C, Dorangeon E, Saison J, Xangsayarath P, Vannachone B, Phaychith A, Babin FX, Thi Ha N, Implementation of a national workshop on antimicrobial resistance in Lao PDR, ECCMID, Barcelone, 2024
- Rasoanandrasana S, Raherinandrasana AH, Randria M, Raskine L, Babin FX, Elias C, Exploring antibiotic prescription patterns in a low-income country: the TSARA project in Madagascar, ECCMID, Barcelone, 2024
- Elias C, Kaboré O, Soré S, Muhigwa M, Bationo G, Sawadogo C, Raskine L, Babin FX, Ouédraogo AS, Current challenges to implement a nationwide AMR surveillance system : preliminary data from the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) in Burkina Faso, 2021, ECCMID, Copenhagen, 2023
- Raad M, Elias C, Mallet Y, Rasoanandrasana S, Randria M, Raskine L, Babin FX, Preliminary results of an antimicrobial stewardship program in hospitals in a low-income country, 2018-2020: the TSARA project in Madagascar, ECCMID, Lisbonne, Avril 2022
- Elias C, Raad M, Mallet Y, Rakotoarisoa L, Raskine L, Babin FX, Randria M, Implementing an antimicrobial resistance surveillance tool in a low-income country: the TSARA project in Madagascar, ICPIC, Genève, Sept 2021

#### **4. Communications locales**

##### Orales

- Résultats préliminaires du projet TSARA, Atelier RESAMAD, Tananarive (en distanciel), Madagascar, Mai 2023
- Mise en place du projet TSARA, COPIL RESAMAD, Distanciel, Janvier 2022
- Surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques, Atelier RESAMAD, Tananarive, Madagascar, Octobre 2021

### Affichées à la World Awareness Week au Laos, Luang Prabang, Novembre 2023

- Elias C, Dorangeon E, Saison J, Xangsayarath P, Vannachone B, Phaychith A, Babin FX, Thi Ha N, Implementation of a national workshop on antimicrobial resistance in Lao PDR, , World Awareness Week Lao PDR, Luang Prabang, 2023
- Elias C, Phongsavath V, Chansamouth V, Sengvilaipaserth O, Vanhems P, Babin FX, Maniphone P, Soukhaseum P, Thi Ha N, Point Prevalence Survey On Antibiotic Use, Luang Prabang Hospital, Lao PDR, World Awareness Week Lao PDR, Luang Prabang, 2023

### **5. Autres présentations**

- Actions to strengthen laboratory-based surveillance on AMR: challenges and applications, Les Rencontres de l'Institut Mérieux, Institut Mérieux, Tassin la Demi-Lune, Septembre 2023
- One Health Antimicrobial Resistance Regional Consultative Workshop, Linking laboratory and clinical surveillance data to set up a virtuous circle to fight AMR: implementation of integrated surveillance systems in low-resource settings, Ambassade de France au Kenya et en Somalie (En distanciel), Juillet 2023
- Challenges for the surveillance of AMR in LMICs, Séminaire interne, Centre International de Recherche en Infectiologie, Lyon, Mars 2023
- Epidemiological surveillance of antibiotic resistance in Laos, Bacteriology day, Centre International de Recherche en Infectiologie, Lyon, Septembre 2022
- Mise en place d'un programme de bon usage des antibiotiques et de la résistance bactérienne dans un pays à faible revenu, Axe IMEP, Hospices Civils de Lyon, Juin 2021

### **6. Activités pédagogiques en lien avec la thèse**

- Fleming Fund Professional Fellowship Laos, Tutorat Dr Phonvixay Vilaylangsy (AMR Health Informatics LA22), Juillet 2022 – Janvier 2023
- Antimicrobial stewardship in low and middle-income countries, Challenges for the surveillance, ESCMID Online Education Course, Janvier 2023
- Antimicrobial stewardship in low and middle-income countries, Current situation of antibiotic recommendations in LMICs, ESCMID Online Education Course, Janvier 2023
- Animation de la Fresque de l'Antibiorésistance, Mérieux Université (× 3)

## Abréviations

ACORN	A Clinically-Oriented antimicrobial Resistance Surveillance Network
ADILA	Antibiotic Data to Inform Local Action
AGISAR	Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance
AMC	Antimicrobial Consumption
AMR	Antimicrobial Resistance
ATC	Anatomical Therapeutic and Chemical / Classification Anatomique Therapeutique et Chimique
AWaRe	Access Watch and Reserve
BALANCE	The Burden of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Treatment Failure in Low-, Lower- Middle, Upper-middle and High-Income Countries
BARNARDS	Burden of Antibiotic Resistance in Neonates from Developing Societies
BIRDY	Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children
BLSE	$\beta$ -lactamase à spectre étendu
C3G	Céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération
CBC	Centre de Biologie Clinique
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CLIN	Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COHERE	Checklist for One Health Epidemiological Reporting of Evidence
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CRP	Protéine C réactive
DCDC	Department for Communication Diseases and Control/ Département de la Lutte contre les maladies transmissibles
DHIS2	District Health Information Software 2
DHR	Department of Healthcare and Rehabilitation/Département des soins de santé et de réhabilitation
DVSSER	Direction de la Veille Sanitaire et Surveillance Epidemiologique et de la Riposte
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
ECDC	European Center for Disease Control and Prevention
EPP	Enquête de Prévalence Ponctuelle
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FAO	Food and Agriculture Organisation/ Organisation Mondiale pour l'Alimentation et l'Agriculture
FDD	Food and Drug Department/Département de l'Alimentation et des Médicaments
GBD	Global Burden of Disease
GLASS	Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System
GRAM	Global Research on Antimicrobial Resistance
IC	Intervalle de confiance
IPM	Institut Pasteur de Madagascar
IQR	Intervalle interquartile

ISID	International Society of Infectious Diseases
JPIAMR	Joint Programme Initiative on Antimicrobial Resistance
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LIS	Laboratory Information System
LQAS	Lot Quality Assurance System
LOWMRU	Lao-Oxford-Mahosot Hospital-Wellcome Trust Research Unit
MBIRA	Mortality from Bacterial Infections Resistant to Antibiotics
MDR	Multi-Drug Resistant
MOFF	Menaces, Opportunités, Forces et Faiblesses
MURIA	Medicines Utilisation Research in Africa
NAHL	National Animal Health Laboratory
NCLE	National Center Laboratory and Epidemiology/Laboratoire National de Référence et d'Epidémiologie
OIE	Organisation Internationale des Epizooties
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OMSA	Organisation Mondiale de la Santé Animale
ONG	Organisation Non Gouvernementale
OR	Odds-Ratio
OUCRU	Oxford University Clinical Research Unit
PCI	Prévention et Contrôle des infections
PDR	Pan-Drug Resistant
PIB	Produit Intérieur Brut
PNUE	Programme des Nations Unies pour l'Environnement
PPS	Point Prevalence Survey
PRFI	Pays à revenu faible ou intermédiaire
RESAMAD	Réseau des Laboratoires à Madagascar
RNB	Revenu National Brut
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistance à la méticilline
SOMABIO	Société savante Malgache de Biologie
SOMAPED	Société savante Malgache de Pédiatrie
SPIM	Société savante de Pathologie Infectieuse Malgache
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
STROBE-AMS	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology for Antimicrobial Stewardship
TSARA	Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antibiotiques
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VVC	Voie veineuse centrale
VVP	Voie veineuse périphérique
WISCA	Weighted Incidence Syndromic Combination Antibigram
XDR	eXtensively-Drug Resistant

## Résumé

La résistance des bactéries aux antibiotiques est un défi majeur de santé publique, particulièrement dans les pays à faible revenu. Ces régions sont vulnérables en raison de facteurs favorisant l'émergence de la résistance bactérienne : prévalence élevée des infections, accès restreint aux outils de diagnostic, environnement propice à la transmission bactérienne et accès insuffisant et/ou inapproprié aux antibiotiques. La surveillance est essentielle pour estimer la propagation de la résistance aux antibiotiques, informer et suivre l'impact des stratégies locales, nationales et mondiales, répondant ainsi au second objectif du plan d'action mondial de l'OMS contre la résistance aux antibiotiques. Cependant, les systèmes de surveillance basés uniquement sur des données de laboratoire sont insuffisants en raison de l'absence d'information sur la prescription des antibiotiques. Les systèmes de surveillance clinico-biologique apportent une réelle valeur ajoutée en fournissant des données épidémiologiques pour guider la pratique clinique et les facteurs contributifs de l'antibiorésistance. Parmi ces systèmes, figure le projet TSARA, mis en place dans dix hôpitaux à Madagascar, qui relie les données biologiques aux données cliniques grâce à un design longitudinal. TSARA permet notamment d'étudier dans quelle mesure les cliniciens tiennent compte des résultats des examens bactériologiques. Les résultats ont montré qu'une majorité des antibiothérapies empiriques étaient à large spectre, appartenant à la catégorie Watch de la classification AWaRe de l'OMS. L'association d'au moins trois antibiotiques et la présence de dispositifs invasifs favorisaient l'adaptation du traitement empirique dès réception des résultats bactériologiques. En revanche, la disponibilité de ces résultats, notamment l'antibiogramme, n'encourageait pas le changement de traitement antibiotique empirique, suggérant une sensibilisation insuffisante des cliniciens aux données de laboratoire. Ces résultats concordent avec une étude transversale réalisée au Laos, montrant que moins d'un patient sur 20 disposait d'une documentation microbiologique lors d'une prescription antibiotique. De plus, cette enquête de prévalence ponctuelle a montré que l'usage des antibiotiques s'élevait à 60 % avec une faible conformité aux recommandations locales, soulignant le besoin accru de sensibilisation, d'éducation et de formation des cliniciens aux outils diagnostics, à la juste prescription des antibiotiques ainsi qu'à la prévention des infections. Ainsi, les systèmes de surveillance clinico-biologique sont capitaux pour identifier les profils et les déterminants des prescriptions antibiotiques dans l'objectif de mettre en place des actions de santé publique pour lutter efficacement contre la résistance aux antibiotiques dans les hôpitaux de pays à ressources limitées. La sensibilisation des acteurs locaux, des programmes éducatifs et la révision des recommandations de bon usage des antibiotiques participent à améliorer l'engagement clinique et optimiser les politiques de santé pour un usage plus responsable des antibiotiques. Pour assurer leur efficacité et leur pérennité, ces systèmes reposent toutefois sur une collaboration interdisciplinaire, des financements durables, un leadership important et un changement profond des comportements.

## Mots-clés

Antibiotique, Contrôle de l'infection, Laboratoire, Pays à revenu faible ou intermédiaire, Résistance aux antimicrobiens, Sensibilisation, Surveillance

## Résumé en anglais

### Title

Antibiotic resistance in low-resource countries: Implementation, efficiency, and challenges of surveillance systems linking laboratory and clinical data, the experience of Lao PDR and Madagascar.

### Abstract

Antibiotic resistance is a major public health challenge, particularly in low-income countries. These regions are vulnerable due to factors promoting the emergence of bacterial resistance: high prevalence of infections, restricted access to diagnostic tools, environments conducive to bacterial transmission, and unregulated and/or inappropriate access to antibiotics, often of limited quality. Surveillance is essential for estimating the spread of antibiotic resistance, informing and monitoring the impact of local, national, and global strategies, thus meeting the second objective of the WHO Global Action Plan on antimicrobial resistance. However, surveillance systems based solely on laboratory data are insufficient due to the lack of information on antibiotic prescriptions. Surveillance systems linking laboratory and clinical data provide significant benefit by offering epidemiological data to guide clinical practice. Among these systems is the TSARA project, implemented in ten hospitals in Madagascar, which links microbiological data to clinical data through a longitudinal design. TSARA estimates the compliance of empirical antibiotic therapy with recommendations of antibiotic use and studies to what extent clinicians consider bacteriological examination results. The results showed that the majority of empirical antibiotic therapies were broad-spectrum, belonging to the Watch category of the WHO AWaRe classification. The combination of at least three antibiotics, and the presence of invasive devices favoured the adaptation of empirical treatment upon receipt of the bacteriological results. However, the availability of these results, particularly the antibiotic susceptibility test results, did not encourage changes in the empiric treatment, suggesting insufficient clinician awareness of laboratory data. These findings are consistent with a cross-sectional study conducted in Laos, showing that less than one in 20 patients had microbiological documentation during an antibiotic prescription. Furthermore, this survey showed that the prevalence of antibiotic use was 60%, with low compliance to local recommendations, highlighting the increased need for clinician awareness, education and training in diagnostic tools, appropriate antibiotic prescription, and infection prevention. Thus, combining microbiological and clinical surveillance is crucial for identifying the patterns and determinants of antibiotic prescriptions and updating recommendations of antibiotic use and improve the clinical engagement. It also helps implement corrective actions to effectively combat antibiotic resistance in hospitals in developing countries. These systems rely on strong leadership, funding, multisectorial collaborations and behavioural change to be sustainable.

### Key words

Antibiotics, Antimicrobial resistance, Awareness, Infection Control, Laboratory, Low- and middle-income countries, Surveillance

# Table des Matières

<b>Remerciements</b>	<b>4</b>
<b>Valorisation scientifique</b>	<b>7</b>
<b>Abréviations</b>	<b>10</b>
<b>Résumé</b>	<b>12</b>
<b>Résumé en anglais</b>	<b>13</b>
<b>Table des Matières</b>	<b>14</b>
<b>Liste des Tableaux</b>	<b>16</b>
<b>Liste des Figures</b>	<b>17</b>
<b>Liste des Annexes</b>	<b>18</b>
<b>Préambule</b>	<b>19</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>20</b>
1.1. Origine et déterminants de l'antibiorésistance	20
1.2. La problématique de la résistance aux antibiotiques	23
1.3. Enjeux de la résistance aux antibiotiques dans des pays à ressources limitées, expérience du Laos et de Madagascar	25
1.3.1. Contexte des pays à revenu faible ou intermédiaire	25
1.3.2. Les enjeux de l'antibiorésistance dans les PRFI	27
1.4. Définition de la surveillance épidémiologique	30
1.5. La surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques	34
1.5.1. Le système global de surveillance de la résistance aux antibiotiques, l'exemple de GLASS-AMR de l'OMS.	36
1.5.2. Limites des systèmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques basés sur le laboratoire	40
1.5.3. Apport des systèmes de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques	41
<b>2. Objectifs et organisation générale de la recherche</b>	<b>43</b>
<b>3. Système de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques dans les pays à ressources limitées</b>	<b>45</b>
3.1. Système de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques, laboratoire-centré : le projet TSARA	45
3.1.1. Genèse du projet TSARA	45
3.1.2. Méthodologie du système de surveillance TSARA	47
3.1.2.1. Hypothèse et justification des choix méthodologiques	47
3.1.2.2. Population cible	48
3.1.2.3. Design	48
3.1.2.4. Critères de jugement	48
3.1.2.5. Contexte et capacité des laboratoires	48
3.1.2.6. Critères d'inclusion	49
3.1.2.7. Critères de non inclusion	49
3.1.2.8. Durée de suivi	49
3.1.2.9. Implication des patients et de la population	49
3.1.2.10. Modalités de recrutement et faisabilité	52
3.1.2.11. Aspects statistiques	65
3.1.3. Mise en place de TSARA sur le terrain	68
3.1.4. Application du protocole TSARA	73
3.1.4.1. Méthodes	74
3.1.4.2. Résultats	75
3.1.5. Discussion de la méthodologie TSARA et de l'application des résultats	82

3.2.	Système de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques, patient-centré : EPP de l'usage des antibiotiques à l'hôpital	87
3.2.1.	Planification et mise en place sur le terrain	88
3.2.2.	Méthodologie	92
3.2.2.1.	Choix de la méthodologie d'enquête	92
3.2.2.2.	Conception et cadre de l'étude	92
3.2.2.3.	Collecte de données	93
3.2.2.4.	Indicateurs de qualité de l'utilisation des antibiotiques	93
3.2.2.5.	Analyse des données	94
3.2.3.	Résultats	94
3.2.4.	Discussion	104
3.3.	Efficiences et enjeux des systèmes de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques dans les pays à ressources limitées	108
<b>4.</b>	<b>De la surveillance épidémiologique à l'action en santé publique</b>	<b>117</b>
4.1.	Sensibilisation des professionnels de santé à l'antibiorésistance et au bon usage des antibiotiques	119
4.1.1.	Contexte	119
4.1.2.	Déroulement de l'atelier	120
4.2.	Programme éducatif sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques	129
4.2.1.	Introduction au programme éducatif du Fleming Fund	129
4.2.2.	Programme éducatif « Professional Fellowship » sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques au Laos	130
4.3.	Révision des recommandations de bon usage des antibiotiques	135
4.4.	Discussion	137
<b>5.</b>	<b>Discussion générale</b>	<b>138</b>
5.1.	Synthèse des travaux de recherche	138
5.2.	Mise en perspective avec d'autres systèmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les pays à ressources limitées	140
5.3.	Vers une surveillance intégrée Une Seule Santé de la résistance aux antibiotiques ?	150
<b>6.</b>	<b>Conclusion</b>	<b>154</b>
<b>7.</b>	<b>Références bibliographiques</b>	<b>157</b>
<b>8.</b>	<b>Annexes</b>	<b>169</b>

## Liste des Tableaux

Tableau 1. Les mécanismes de résistance des bactéries face à l'action des antibiotiques	20
Tableau 2. Seuils de classification du revenu par pays (en dollars \$), comparaison annuelle 2020-2024	25
Tableau 3. Description géographique, économique et démographique de Madagascar et du Laos	26
Tableau 4. Définition des attributs des systèmes de surveillance épidémiologique et leur importance en santé publique	31
Tableau 5. Description détaillée des différents types de surveillance épidémiologique	32
Tableau 6. Comparaison des systèmes de surveillance basés sur les données de laboratoires et les systèmes clinico-biologiques	42
Tableau 7. Analyse Menaces, Opportunités, Forces et Faiblesses (MOFF) de la mise en œuvre d'un système de surveillance clinico-biologique à Madagascar et au Laos	46
Tableau 8. Description des sites participants à TSARA, Laos et Madagascar, 2023	50
Tableau 9. Formulaire des données microbiologiques TSARA	53
Tableau 9a. Liste des bactéries	57
Tableau 10. Formulaire des données cliniques TSARA	58
Tableau 10a. Régions de Madagascar et du Laos	60
Tableau 10b. Liste des motifs de prélèvement microbiologique	60
Tableau 10c. Liste des antibiotiques prescrits	61
Tableau 10d. Liste des comorbidités	62
Tableau 11. Formulaire des données de suivi TSARA	63
Tableau 11a. Liste des diagnostics de sortie	64
Tableau 12. Distribution des molécules d'antibiothérapies empiriques par spectre, classe thérapeutique et code ATC (n=1372), TSARA, Madagascar, 2023.	78
Tableau 13. Distribution des antibiothérapies empiriques par type de prélèvement, TSARA, Madagascar, 2023	80
Tableau 14. Description et facteurs associés au changement du spectre des antibiothérapies empiriques lors de la réception des résultats de laboratoire : changement <i>versus</i> absence de changement, TSARA, Madagascar, 2023	81
Tableau 15. Description des données, EPP sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	97
Tableau 16. Classification des antibiotiques prescrits par sous-groupe thérapeutique du système de classification ATC, EPP sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	98
Tableau 17. Répartition des diagnostics d'infection par type d'indication des antibiothérapies, EPP sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	99
Tableau 18. Indication de l'usage des antibiotiques par type de population, EPP sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	100
Tableau 19. Répartition des antibiotiques par code ATC et durée d'utilisation des antibiotiques en antibioprophylaxie chirurgicale, EPP sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	101
Tableau 20. Évaluation de la conformité aux recommandations concernant les prescriptions d'antibiotiques (n=61) par diagnostic et type de population, EPP sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	102
Tableau 21. Description des participants ayant répondu au sondage à l'atelier national sur l'antibiorésistance, Vientiane, Laos, Mai 2023	122
Tableau 22. Analyse MOFF effectuée par les participants sur la mise en place d'un comité de bon usage des antibiotiques à l'hôpital	125
Tableau 23. Feuille de route des activités proposées pour le programme éducatif du Dr Vilaylangsy (LA22) du Fleming Fund, Laos, 2022-2023	133
Tableau 24. Tableau comparatif des données de surveillance de l'usage et de la consommation des antibiotiques	145
Tableau 25. Tableau comparatif des différents systèmes de surveillance de la résistance, de l'usage et de la consommation des antibiotiques dans les PRFI	149

## Liste des Figures

Figure 1. Chronologie de la mise en circulation des antibiotiques et de l'apparition de leur résistance	21
Figure 2. Facteurs contributifs à la résistance aux antimicrobiens, d'après Holmes <i>et al.</i> (8)	23
Figure 3. Mortalité associée et attribuable à l'antibiorésistance par région géographique du Global Burden of Disease (GBD), d'après Murray <i>et al.</i> (9)	24
Figure 4. Photo d'une pharmacie d'officine à Vientiane au Laos et de la disponibilité des antibiotiques, Octobre 2022	28
Figure 5. Schéma du cadre conceptuel de la surveillance épidémiologique	30
Figure 6. Boucle de la surveillance épidémiologique	34
Figure 7. Facteurs influençant la mise en œuvre d'un système de surveillance de la résistance aux antibiotiques dans un PRFI, d'après Malania <i>et al.</i> (55)	35
Figure 8. Différents modules du système de surveillance GLASS de l'OMS	37
Figure 9. Schéma d'organisation et du flux des données de la surveillance GLASS-AMR au niveau national	38
Figure 10. Organisation et circuit des données de la surveillance GLASS-AMR à Madagascar (A) et au Laos (B), 2023	39
Figure 11. Organisation générale des travaux de recherche	44
Figure 12. Evolution du projet TSARA depuis sa création en 2018.	46
Figure 13. Cartographie des sites participant à TSARA à Madagascar et au Laos, 2023	51
Figure 14. Différentes étapes du projet TSARA	52
Figure 15. Schéma fonctionnel de l'organisation de TSARA	69
Figure 16. Photo de la réunion de lancement de TSARA à Madagascar à l'atelier RESAMAD présenté par l'investigatrice principale, Dr Saida Rasoanandrasana, Octobre 2021	70
Figure 17. Diagramme de Gantt de la surveillance TSARA à Madagascar et au Laos	71
Figure 18. Histogrammes des inclusions de TSARA à Madagascar, Janvier – Décembre 2023 (n= 1246).	72
Figure 19. Histogramme des inclusions TSARA au Laos, Septembre 2022 – Décembre 2023 (n= 884).	72
Figure 20. Diagramme de flux de l'étude, TSARA, Madagascar, 2023	77
Figure 21. Diagramme de Sankey de l'évolution des antibiothérapies empiriques à définitives, TSARA, Madagascar, 2023	79
Figure 22. Carte du Laos et du site de l'EPP, Luang Prabang, Laos, 2023	89
Figure 23. Réunion de préparation de l'EPP à l'hôpital provincial de Luang Prabang, Luang Prabang, Laos, Octobre 2022	90
Figure 24. Schéma organisationnel de l'EPP, Luang Prabang, Laos, 2023	91
Figure 25. Calendrier prévisionnel de l'EPP de l'usage des antibiotiques à l'hôpital de Luang Prabang, Luang Prabang, Laos	91
Figure 26. Diagramme de flux des données de EPP sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	96
Figure 27. Analyse des correspondances multiples de la conformité aux recommandations par indication, diagnostic et type de service, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	103
Figure 28. Analyse MOFF de l'efficacité et des enjeux intégrant les opportunités et les menaces des systèmes de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques dans les PRFI	116
Figure 29. Diagramme schématique des cinq composantes pour une communication efficace des données de surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques, d'après l'IACG AMR (139)	117
Figure 30. Structure générale de l'atelier national sur l'antibiorésistance, Vientiane, Laos, Mai 2023	121
Figure 31. Niveau de satisfaction des participants ayant répondu au sondage sur l'atelier national sur l'antibiorésistance au Laos, Vientiane, Mai 2023 (n=54)	127
Figure 32. Photo officielle des participants à l'atelier national sur l'antibiorésistance au Laos, Vientiane, Laos, Mai 2023	127
Figure 33. Exemple de processus de mise en œuvre de programme éducatif du Fleming Fund (153)	129
Figure 34. Schéma explicatif de la méthode LQAS, d'après Ginting <i>et al.</i> (187)	147
Figure 35. Mise en perspective des différents systèmes de surveillance de la résistance, de l'usage et de la consommation des antibiotiques dans les PRFI	148
Figure 36. Définition schématique de l'approche Une Seule Santé, d'après l'organisation quadripartite OMS, OMSA, FAO et PNUE (196)	151
Figure 37. Diagramme vertueux de la surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques appliquée aux pays à ressources limitées	156

## Liste des Annexes

Annexe 1. Niveau de complétude des données de la surveillance GLASS-AMR, Laos, 2020-2022	169
Annexe 2. Exemple de compte rendu biologique produit par le laboratoire, hôpital de Luang Prabang, Laos	171
Annexe 3. Article original du protocole de la surveillance TSARA	172
Annexe 4. Article original des résultats de l'enquête de prévalence ponctuelle sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	175
Annexe 5. Liste des différents départements de l'hôpital provincial de Luang Prabang	201
Annexe 6. Questionnaire hôpital de l'EPP, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	202
Annexe 7. Questionnaire service de l'EPP, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	203
Annexe 8a. Questionnaire patient de l'EPP destiné à la collecte des données sociodémographiques et générales, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	204
Annexe 8b. Questionnaire patient de l'EPP destiné à la collecte des données liées à l'indication des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	205
Annexe 8c. Questionnaire patient de l'EPP destiné à la collecte des données liées aux antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	206
Annexe 8d. Questionnaire patient de l'EPP destiné à la collecte des données microbiologique, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023	207
Annexe 9. Comparaison des protocoles opératoires standards des antibiogrammes pour les tests de sensibilités des Entérobactéries dans des prélèvements hors urines entre le laboratoire de l'hôpital Mahosot (à gauche) et un laboratoire de l'hôpital Setthatirath (à droite), 2022	208
Annexe 10. Agenda officiel de l'atelier national sur l'antibiorésistance, Vientiane, Laos, Mai 2023	209

## Préambule

Ce travail de thèse est basé sur un programme en collaboration avec la Fondation Mérieux et les partenaires locaux situés au Laos et à Madagascar. Soutenir la lutte contre la résistance aux antimicrobiens, et plus particulièrement aux antibiotiques est l'une des priorités de la Fondation Mérieux. Dans cet objectif, la Fondation Mérieux travaille sur le renforcement de capacités de diagnostic biologique et l'optimisation de la surveillance basée sur le laboratoire visant à aider les pays à ressources limitées, qui s'inscrit dans une démarche d'aide au développement et de santé mondiale à travers différents contextes internationaux. Ses travaux sont réalisés par une équipe pluridisciplinaire (cliniciens et biologistes) basée en France et dans les pays d'intervention. Ainsi, les axes de recherches proposés dans ce travail s'articulent de façon complémentaire dans les thématiques d'action de la Fondation Mérieux par le renforcement et l'exploitation des données des systèmes de surveillance de la résistance et de l'usage des antibiotiques en santé humaine en lien étroit avec les axes de recherche de l'équipe Public Health, Epidemiology & Evolutionary Ecology of Infectious Diseases (PHE<sup>3</sup>ID) du Centre International de Recherche en Infectiologie à laquelle nous sommes affiliés. Les travaux effectués consistaient en la mise en œuvre de systèmes de surveillance clinico-biologique à Madagascar et au Laos en santé humaine, allant de la rédaction du protocole épidémiologique, la formation des professionnels concernés, veiller à la conformité réglementaire et éthique, la collecte, le data-management, l'analyse, l'interprétation des données et la diffusion des résultats issus des projets. Les résultats ont fait l'objet de plusieurs communications locales comme internationales, au sein du réseau de la Fondation Mérieux mais aussi à l'occasion de séminaires au Centre International de Recherche en Infectiologie. Afin de concrétiser l'information en action, les travaux ont aussi été d'ordre pédagogique par la sensibilisation, l'éducation et la formation renforcée de professionnels de santé et d'acteurs locaux sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques. Les activités ont fait l'objet d'une mission de terrain à Madagascar en Octobre 2021, et deux missions de terrain au Laos en Octobre 2022 et Mai 2023 ainsi que de nombreux échanges à distance avec les différents partenaires et acteurs de terrain. Ces travaux ont été aussi fait de discussions avec des partenaires internationaux, notamment l'Organisation Mondiale de la Santé en vue d'une adoption future de TSARA comme possible module de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques.

L'expérience acquise au cours de cette thèse accompagnée des résultats obtenus permettront avant tout d'œuvrer dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques dans les pays à revenu faible ou intermédiaire où le fardeau y est le plus prégnant. Cette thèse a pour objet d'améliorer les connaissances sur ce sujet avec une vision pluridisciplinaire de la résistance aux antibiotiques dans les pays à ressources limitées au-delà de la collecte des données issues strictement du laboratoire. Elle permettra aussi d'étendre cette approche à d'autres pays afin d'adapter, à l'écologie locale, les recommandations de bon usage des antibiotiques et les mesures de prévention et de contrôle des infections et de développer des stratégies pour l'amélioration des pratiques professionnelles pour lutter contre la résistance aux antibiotiques.

# 1. Introduction

## 1.1. Origine et déterminants de l'antibiorésistance

Les antibiotiques, molécules capables d'inhiber la croissance ou de tuer les bactéries, représentent l'une des découvertes les plus importantes de la médecine moderne. Les antibiotiques ont permis de sauver des millions de vies chaque année depuis leur mise sur le marché dans les années 1940 (1). La pénicilline est le premier antibiotique découvert par le bactériologiste britannique Sir Alexander Fleming en 1928 qui s'aperçut que certaines de ses cultures bactériennes dans des boîtes oubliées avaient été contaminées par les expériences de son voisin de pailleuse étudiant le champignon *Penicillium notatum* et que celui-ci inhibait leur reproduction. Quelques années plus tard, les bactéries avaient déjà développé la capacité à devenir résistantes. Alexander Fleming l'expliquait notamment par l'exposition des bactéries à des concentrations trop faibles pour les éliminer (2). L'antibiorésistance se définit donc comme un processus naturel, accéléré par l'utilisation des antibiotiques. Plusieurs mécanismes de résistance existent, souvent liés au mode d'action de l'antibiotique, qui peuvent inclure l'élimination de l'antibiotique, sa destruction, le contournement de son effet ou la limitation de son accès à la bactérie (3). Ils sont résumés dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Les mécanismes de résistance des bactéries face à l'action des antibiotiques

Mécanismes de défense	Description	Exemples
Éliminer l'antibiotique (Efflux)	Les bactéries utilisent des pompes dans leur paroi cellulaire pour éliminer les antibiotiques qui pénètrent dans la cellule.	Résistance du <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux fluoroquinolones
Modifier ou détruire ou l'antibiotique (Enzymatique)	Les bactéries peuvent produire des enzymes pour dégrader ou modifier les antibiotiques.	Entérobactéries productrices de carbapénémases
Contourner les effets de l'antibiotique	Les bactéries développent de nouveaux processus cellulaires qui évitent d'utiliser la cible de l'antibiotique.	Résistance de <i>Staphylococcus aureus</i> au triméthoprim
Limiter l'accès de l'antibiotique (Imperméabilité)	Les bactéries modifient ou limitent le nombre de points d'entrée pour empêcher l'antibiotique de pénétrer.	Les bactéries à Gram négatif possèdent une membrane externe qui leur permet de sélectionner les molécules autorisées à entrer
Modifier les cibles	Les antibiotiques sont souvent conçus pour cibler et détruire des parties spécifiques d'une bactérie. Les micro-organismes peuvent modifier la cible de l'antibiotique, empêchant ainsi le médicament d'agir.	Résistance d' <i>Escherichia coli</i> à la colistine (gène <i>mcr-1</i> )

Ces mécanismes de résistance, médiés par des gènes de résistance, peuvent être naturels (toutes les souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes à un antibiotique donné) ou acquis par divers processus :

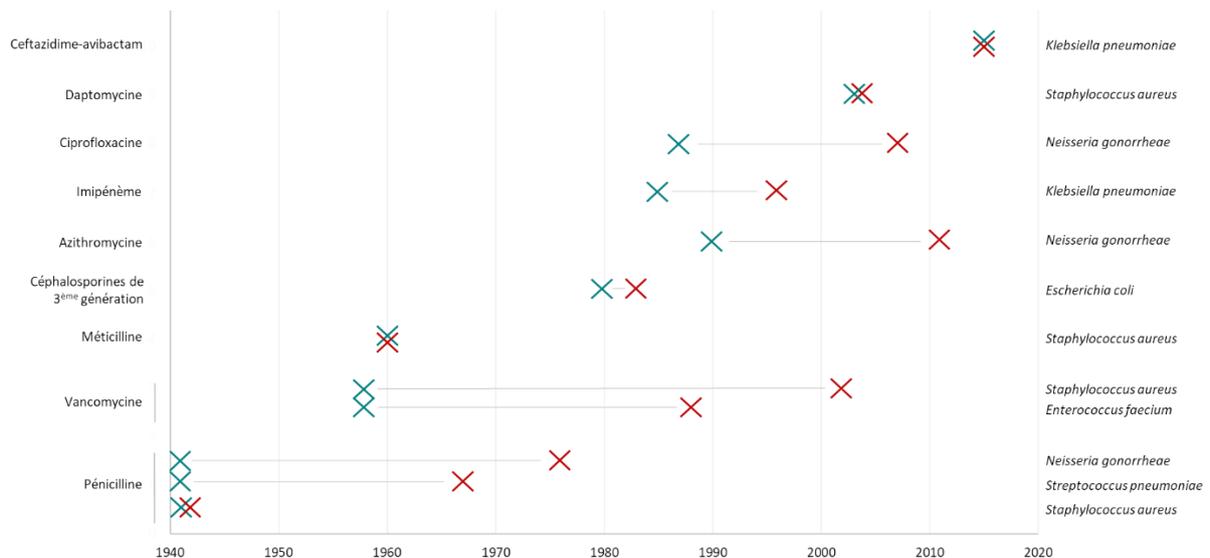
- Mutation génétique et sélection naturelle : Les bactéries, se multipliant très rapidement, peuvent subir des mutations génétiques spontanées au fil du temps, parmi lesquelles certaines confèrent une résistance aux antibiotiques. Cette mutation, transmise verticalement aux bactéries « filles », leur procure un avantage évolutif. L'utilisation d'antibiotiques peut accélérer ce processus en exerçant une pression de sélection sur les bactéries. En effet, lorsqu'un antibiotique spécifique est utilisé, les bactéries sensibles à cet antibiotique sont

éliminées, tandis que les bactéries résistantes survivent et se multiplient, perpétuant ainsi la mutation résistante (4).

- Transfert de gènes de résistance : Les bactéries possèdent la capacité d'échanger des gènes entre espèces et entre espèces différentes. Ce processus, appelé transfert horizontal de gènes, permet à une bactérie résistante de transmettre son gène de résistance à d'autres bactéries non résistantes. Plusieurs mécanismes de transferts existent, tels que la conjugaison (échange de matériel génétique par contact direct), la transformation (absorption de fragments d'ADN libérés par des bactéries mortes) ou la transduction (transfert de gènes de résistance par des virus bactériens)(3).

La résistance aux antimicrobiens (antimicrobial resistance – AMR en anglais) englobe la résistance à tous les agents infectieux (antibiotiques, antiviraux, antiparasitaires et antifongiques). Toutefois la fraction qu'occupe l'antibiorésistance proportionnellement aux autres pharmacorésistances demeure la plus importante (5). Depuis l'utilisation des antibiotiques, a été observée l'émergence de nouvelles résistances à ces molécules peu de temps après leur mise en circulation comme le montre la Figure 1 (6).

**Figure 1.** Chronologie de la mise en circulation des antibiotiques et de l'apparition de leur résistance

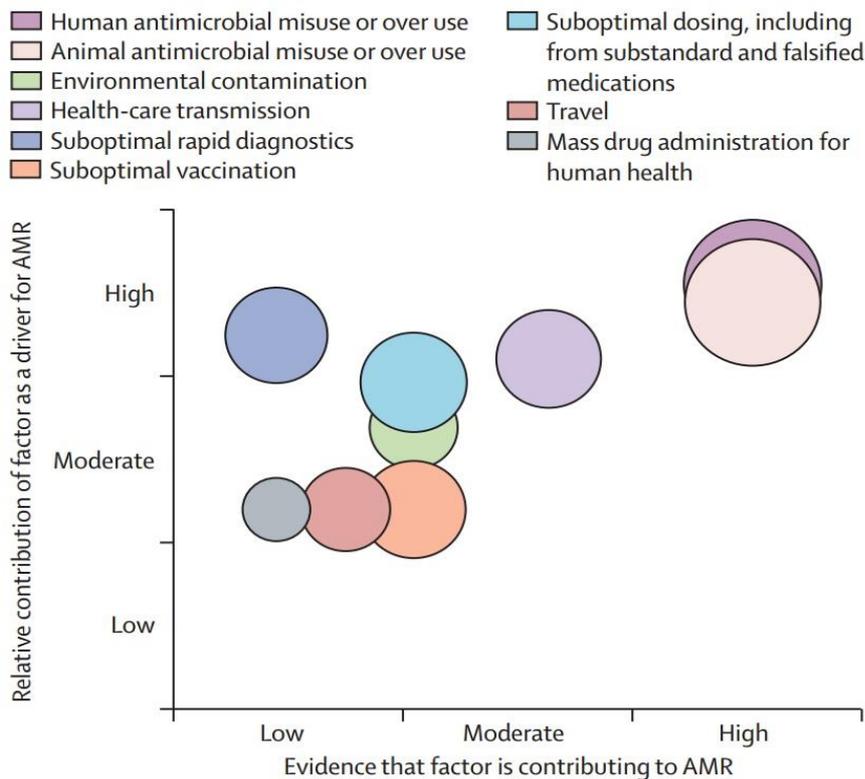


Les bactéries, au fil du temps, peuvent alors acquérir plusieurs résistances aux antibiotiques et devenir multi-résistantes. Un panel d'experts internationaux a permis d'établir des définitions consensuelles sur les résistances bactériennes (7). Une bactérie multi-résistante aux antibiotiques (Multi-Drug Resistant - MDR en anglais) est définie comme une non-susceptibilité acquise à au moins un antibiotique dans trois classes thérapeutiques ou plus. Une bactérie hautement résistante aux antibiotiques (eXtensively-Drug Resistant - XDR en anglais) a été définie comme une non-susceptibilité à au moins un agent dans toutes les catégories antibiotiques sauf deux ou moins. Une bactérie pan-résistante aux antibiotiques (Pan-Drug Resistant - PDR en anglais) a été définie comme une non-susceptibilité à tous les antibiotiques dans toutes les classes thérapeutiques (7). Ces bactéries multi-/hautement-/pan-résistantes augmentent significativement la morbi-mortalité des populations, laissant les prescripteurs impuissants devant des antibiotiques inefficaces créant ainsi des impasses thérapeutiques. Elles sont devenues une menace pour la santé publique à l'échelle mondiale. La

résistance aux antibiotiques, est un phénomène complexe impliquant divers mécanismes microbiologiques ainsi que différents facteurs environnementaux et sociaux, touchant les trois compartiments humain, animal et environnemental.

Plusieurs facteurs établis par Holmes *et al.* selon la méthodologie GRADE (8), aggravent ce problème, notamment la surutilisation et la mauvaise utilisation des antibiotiques (9) (Figure 2), en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI). En raison de la disponibilité des antibiotiques sans ordonnance, l'automédication est courante, entraînant une utilisation inappropriée où les antibiotiques sont pris pour des infections virales ou de manière incorrecte. De plus, l'utilisation massive d'antibiotiques dans l'agriculture pour promouvoir la croissance des animaux et prévenir les maladies dans des conditions d'élevage intensif contribue également à la propagation de la résistance. L'accès limité à des soins de santé de qualité est un autre déterminant de l'antibiorésistance. L'absence de laboratoires bien équipés et de personnel formé implique que les infections ne sont pas toujours bien diagnostiquées, conduisant à des prescriptions inappropriées d'antibiotiques. De plus, l'accès restreint et le manque de médicaments essentiels oblige souvent les patients à recourir à des alternatives plus puissantes qui devraient être réservées à des cas plus graves. Les infrastructures sanitaires inadéquates exacerbent la situation : le défaut d'accès à l'eau potable, d'assainissement et d'hygiène augmentent la propagation des infections, nécessitant l'usage accru des antibiotiques, tandis que le manque de protocoles rigoureux de prévention et de contrôle des infections dans les hôpitaux favorise la propagation des bactéries résistantes et l'apparition d'infections associées aux soins. Des systèmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques souvent sous-développés et une absence de réglementation stricte sur la vente et l'utilisation des antibiotiques, conduisent à leur distribution et leur utilisation non contrôlées. Les problèmes socio-économiques, tels que la pauvreté et le manque d'éducation sanitaire, aggravent aussi la mauvaise utilisation des antibiotiques. Les populations sont souvent peu sensibilisées à cette problématique collective, et ne comprennent pas l'importance de suivre correctement les traitements ou d'éviter l'automédication. Par ailleurs, le coût des consultations médicales peut dissuader les patients de chercher des conseils auprès de professionnels de santé. Globalement, la diffusion internationale de la résistance aux antibiotiques constitue une menace, les bactéries résistantes développées dans un pays pouvant facilement se propager à l'échelle mondiale.

Figure 2. Facteurs contributifs à la résistance aux antimicrobiens, d'après Holmes *et al.* (9)



## 1.2. La problématique de la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques figure parmi les dix principales menaces mondiales pour la santé, et est un problème urgent de santé publique et socio-économique à l'échelle mondiale. Des incidences élevées à des bactéries multi-résistantes ont été documentées dans toutes les régions suivies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (10). L'antibiorésistance est classée comme la 3<sup>ème</sup> « pathologie » la plus mortelle au monde après l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux chez les personnes de 70 ans et plus (11). Murray *et al.* ont estimé que 4,95 millions de décès étaient associés à la résistance bactérienne aux antibiotiques, dont 1,27 millions de décès attribuables à la résistance bactérienne en 2019 sur 88 couples bactéries/antibiotiques et 204 pays (10). Les régions les plus touchées sont l'Afrique subsaharienne avec 23,7 décès et l'Asie du Sud avec 21,5 décès attribuables à l'antibiorésistance pour 100 000 habitants comme décrit dans la Figure 3. Les prédictions futures sont aussi inquiétantes car d'ici 2050, 8,2 millions de décès associés à la résistance aux antibiotiques et 1,92 millions de décès lui seront attribuables (12). L'inefficacité des antibiotiques a des conséquences multiples menaçant les succès de la médecine moderne, puisque les chirurgies complexes, les chimiothérapies anticancéreuses, les greffes d'organes, les prises en charge en réanimation, par exemple, se compliquent fréquemment d'infections bactériennes et nécessitent donc des antibiotiques efficaces. A titre d'exemple, un patient bénéficiant d'une chirurgie orthopédique pour la pose d'un implant prothétique pourra ne plus bénéficier d'une antibioprofylaxie efficace en prévention des infections du site opératoire dans les années à venir, au même titre qu'une otite bactérienne chez un enfant qui ne pourra peut-être plus être traitée par une antibiothérapie efficace. L'antibiorésistance, si elle continuait à s'aggraver, pourrait donc être de nature à remettre en cause cette médecine moderne dont nous bénéficions tous aujourd'hui. En santé animale, la garantie de pouvoir utiliser des antibiotiques efficaces est également un atout majeur pour assurer la production

de denrées alimentaires de qualité à partir d’animaux sains, assurer le bien-être animal et éviter la diffusion de maladies zoonotiques. Plus de 1,3 milliard de personnes dépendent de l’élevage pour vivre et plus de 20 millions de personnes dépendent de l’aquaculture dans le monde. Au-delà de l’impact sur la santé humaine, animale et sur le secteur agro-alimentaire, la problématique de l’antibiorésistance est étroitement liée aux problématiques environnementales, notamment le changement climatique, la pollution, la perte de la biodiversité, causés majoritairement par l’activité humaine et ses modes de consommation (13).

Figure 3. Mortalité associée et attribuable à l’antibiorésistance par région géographique du Global Burden of Disease (GBD), d’après Murray *et al.*(10)

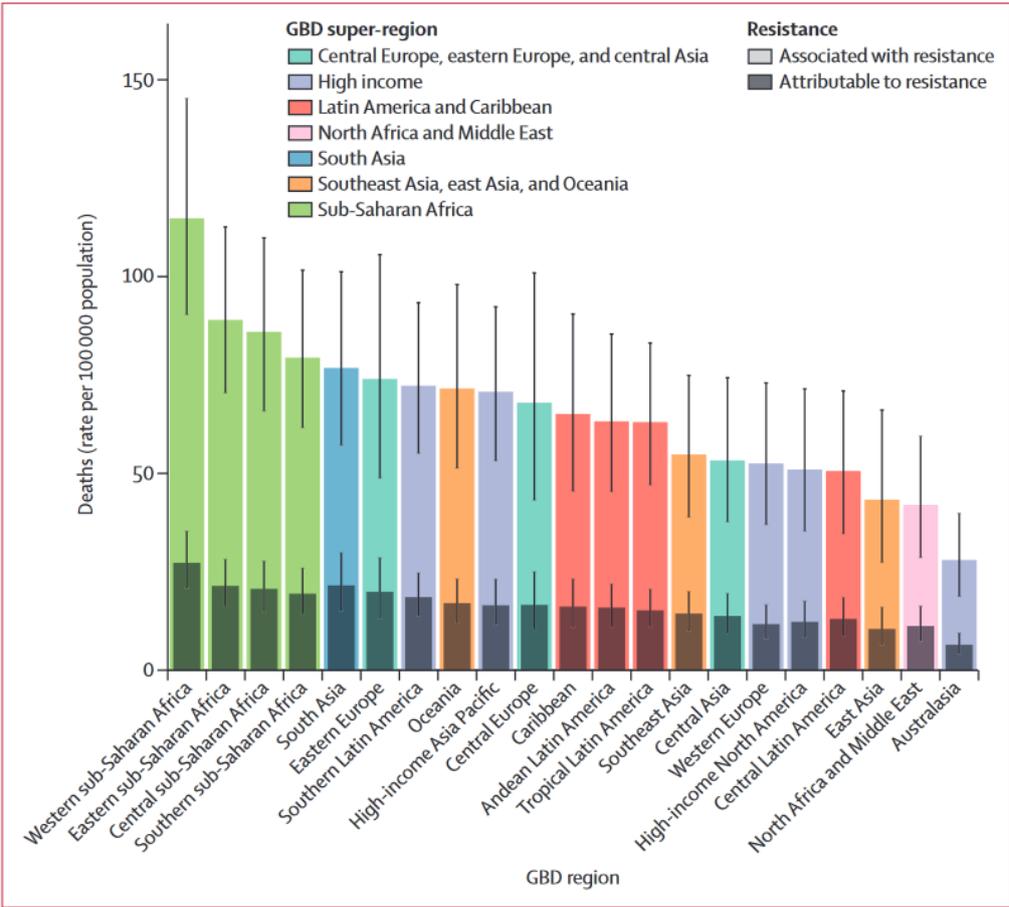


Figure 2: All-age rate of deaths attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by GBD region, 2019

Estimates were aggregated across drugs, accounting for the co-occurrence of resistance to multiple drugs. Error bars show 95% uncertainty intervals. GBD=Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study.

L’antibiorésistance a aussi un impact économique majeur. Les coûts directs et indirects associés au traitement des infections résistantes aux antibiotiques sont estimés à plusieurs dizaines de milliards de dollars par an à l’échelle mondiale, en raison de l’excès de dépenses de santé, de la baisse de productivité et de l’absentéisme du personnel (14,15). En outre, les systèmes de santé subissent une pression financière plus importante, car les traitements alternatifs pour ces infections à germes multi-résistant sont souvent plus onéreux et associés à un allongement de la durée d’hospitalisation (16). Selon les projections, d’ici 2050, l’antibiorésistance pourrait entraîner une perte de jusqu’à 100 000 milliards de dollars en termes de Produit Intérieur Brut (PIB) mondial (17). La Banque mondiale estime

également que le fardeau de la résistance aux antibiotiques pourrait entraîner une réduction de 3,8 % du PIB mondial d'ici 2050 (18).

### 1.3. Enjeux de la résistance aux antibiotiques dans des pays à ressources limitées, expérience du Laos et de Madagascar

#### 1.3.1. Contexte des pays à revenu faible ou intermédiaire

La catégorisation des PRFI vient du classement annuel de la Banque Mondiale qui classe chaque pays selon son revenu national brut (RNB) par habitant (18). Ce classement est actuellement divisé en quatre groupes : faible, intermédiaire inférieur, intermédiaire supérieur et élevé. Le RNB par habitant est un calcul du revenu en dollars US (\$). Il est déterminé par la Banque Mondiale qui convertit la monnaie locale et estime la population. Les pays sont reclassés chaque 1<sup>er</sup> juillet selon leur RNB de l'année précédente, avec des ajustements pour l'inflation (18). Voici les seuils retenus pour les années 2020 à 2024 (Tableau 2) :

Tableau 2. Seuils de classification du revenu par pays (en dollars \$), comparaison annuelle 2020-2024 (18)

Groupe	1 <sup>er</sup> juillet 2020	1 <sup>er</sup> juillet 2021	1 <sup>er</sup> juillet 2022	1 <sup>er</sup> juillet 2023	1 <sup>er</sup> juillet 2024
Faible revenu	≤ 1,035	≤ 1,045	≤ 1,085	≤ 1,135	≤ 1,145
Revenu intermédiaire/tranche inférieure	1,036 - 4,045	1,046 - 4,095	1,086 - 4,255	1,136-4,465	1,146-4,515
Revenu intermédiaire/tranche supérieure	4,046 - 12,535	4,096 - 12,695	4,256 - 13,205	4,466-13,845	4,516-14,005
Revenu élevé	> 12,535	> 12,695	> 13,205	> 13,845	> 14,005

Dans un contexte global, les PRFI sont confrontés à des défis sanitaires majeurs. Les disparités en matière de santé y sont souvent exacerbées par des facteurs tels que la pauvreté, les inégalités sociales, les pénuries alimentaires, le dérèglement climatique, une moindre couverture vaccinale qui sont plus marquées que dans les pays à revenu élevé (19,20). Le fardeau des maladies infectieuses y est particulièrement plus prégnant que dans les pays développés, avec une morbi-mortalité élevée de maladies telles que les infections respiratoires aiguës, le VIH, les diarrhées bactériennes, le paludisme et la tuberculose (11). De plus, la mortalité infantile constitue un problème de santé publique avec des taux de mortalité plus de 10 fois supérieurs dans les PRFI que dans les pays à revenu élevé (21). En effet, les principales causes de mortalité infantile dans les PRFI sont des maladies transmissibles causant des diarrhées et des infections respiratoires contrairement aux pays à revenu élevé où les enfants de moins de 5 ans décèdent essentiellement de maladies non transmissibles ou d'accidents (21).

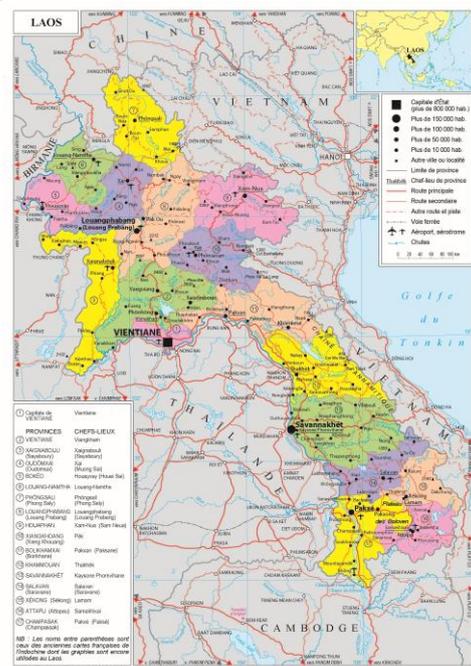
L'accès aux soins de santé dans les PRFI est souvent limité en raison du manque de financement, d'infrastructures insuffisantes et de la pénurie de professionnels de santé. Les systèmes de santé de ces pays suivent souvent une organisation pyramidale, avec différents niveaux de services. Les soins de santé primaires, dispensés par des centres de santé de secteur, des dispensaires ou des agents de santé communautaires, se trouvent à la base de cette structure. Si nécessaire, les patients sont référés vers des structures de soins secondaires ou tertiaires, fournis par des centres médicaux de district, des spécialistes ou des hôpitaux régionaux et nationaux (22). Il n'existe peu ou pas de couverture sociale

ou du système national d'assurance maladie, la majorité des patients payent eux-mêmes pour leurs soins de santé et/ou d'hospitalisation (23–25).

Enfin, il y a de grandes disparités dans l'accès aux soins. Les populations des régions rurales et les groupes marginalisés, tels que les minorités ethniques, les personnes déplacées, les personnes vivant dans l'extrême pauvreté et les groupes vulnérables, notamment les personnes handicapées ou âgées, sont particulièrement touchés et souffrent d'un accès aux soins et aux services de santé inéquitable (26).

**Tableau 3.** Description géographique, économique et démographique de Madagascar et du Laos

Madagascar	Laos
<p>Madagascar est un pays à faible revenu selon la Banque Mondiale, avec un PIB de 14,47 milliards de dollars US et une population de 30,3 millions d'habitants en 2023. Situé dans l'océan Indien, Madagascar est la quatrième plus grande île du monde, avec une superficie de 587 041 kilomètres carrés, dont la capitale est Tananarive. Malgré ses ressources naturelles abondantes, Madagascar reste l'un des pays les plus pauvres au monde, avec un PIB par habitant de seulement 528 dollars US en 2023. Environ 74% de la population vit sous le seuil de pauvreté, dont 59% en zone rurale. L'économie de Madagascar est fortement dépendante de l'agriculture, qui emploie environ 76% de la population active. En 2022, l'espérance de vie à la naissance est de 65 ans, avec un taux de fécondité de 4,1 enfants par femme. Le taux de mortalité maternelle était de 335 décès pour 100 000 naissances vivantes, le taux de mortalité infantile était de 66 pour 1 000 naissances vivantes, et le taux de mortalité néonatale était de 23 pour 1 000 naissances vivantes (27).</p>	<p>Le Laos est un pays du Sud-Est asiatique à revenu intermédiaire inférieur selon la Banque Mondiale, avec un PIB de 15,84 milliards de dollars US et 7,6 millions d'habitants en 2023. Il présente une superficie de 236 800 km<sup>2</sup>, et Vientiane est la capitale du pays. Le pays a connu une croissance économique importante au cours des deux dernières décennies, passant du statut de pays à revenu faible à celui de pays à revenu intermédiaire inférieur en 2010. Le PIB par habitant de 2075 dollars US en 2023. La pauvreté a diminué, mais elle reste une réalité pour une partie importante de la population. En 2021, environ 18,3% de la population vivait encore sous le seuil de pauvreté, dont une grande proportion d'enfants. En 2022, l'espérance de vie à la naissance était de 69 ans, avec un taux de fécondité de 2,7 enfants par femme. Le taux de mortalité maternelle était de 185 décès pour 100 000 naissances vivantes, le taux de mortalité infantile était de 33 pour 1 000 naissances vivantes, et le taux de mortalité néonatale était de 24 pour 1 000 naissances vivantes (28).</p>



Dans le cadre de cette thèse, deux pays d'intervention ont été sélectionnés pour la conduite des travaux de recherche, Madagascar et la république démocratique populaire du Laos (Laos). Ces deux pays bénéficient du soutien de la Fondation Mérieux, depuis 2005 et 2007 pour le Laos et Madagascar, respectivement. Une brève description de ces deux pays est détaillée dans le Tableau 3. En comparaison à la France, les dépenses de santé par individu dans ces deux pays sont 50 fois plus faibles. En effet, les dépenses de santé par personne et par an au Laos varient entre 100 \$ et 250 \$, et entre 50 \$ et 100 \$ à Madagascar. En France, les dépenses de santé atteignent environ 5 000 \$ par individu et par an (29).

### **1.3.2. Les enjeux de l'antibiorésistance dans les PRFI**

La prévalence élevée d'infections bactériennes, souvent mal diagnostiquées en raison d'un accès limité au système de santé et/ou à des examens de laboratoire, participe à l'usage massif et non contrôlé d'antibiotiques créant ainsi un environnement propice à l'émergence de résistances (30). De plus, les examens microbiologiques et le recours aux antibiogrammes sont souvent peu utilisés ou accessibles, conduisant à des prescriptions empiriques d'antibiotiques souvent excessives et inappropriées (31,32).

L'accès libre et non régulé aux antibiotiques est une autre particularité de nombreux PRFI. Cela signifie que les antibiotiques sont souvent disponibles sans prescription, et pouvant être facilement accessibles en pharmacie voire sur le marché ce qui peut mener à un usage inadéquat de ces molécules et à l'émergence de résistances (Figure 4). En effet, les patients peuvent se soigner eux-mêmes dès l'apparition de symptômes sans avoir reçu d'avis médical de diagnostic précis, ce qui peut entraîner une surconsommation ou une mauvaise utilisation des antibiotiques.

De plus, les PRFI ont un accès restreint aux antibiotiques de qualité. Des médicaments falsifiés ou contrefaits peuvent être facilement disponibles sur les marchés. Ces médicaments peuvent présenter des doses inadéquates de principes actifs ou être contaminés par des substances potentiellement nocives (33,34). La concentration de principe actif antibiotique n'étant pas totalement atteinte, ces médicaments deviennent inefficaces ou inadaptés, favorisant l'émergence et la diffusion de l'antibiorésistance. Une enquête menée au Laos a notamment montré des teneurs en principe actif antibiotique bien en deçà des exigences réglementaires de la Pharmacopée. La ceftriaxone et le cotrimoxazole étaient les molécules ayant les concentrations de molécules actives les plus faibles (25). A cela peuvent s'ajouter des difficultés d'approvisionnement et de distribution des antibiotiques, menant à des ruptures de stock et une disponibilité hétérogène des médicaments au niveau de la population (35).

**Figure 4.** Photo d'une pharmacie d'officine à Vientiane au Laos et de la disponibilité des antibiotiques, Octobre 2022



Cette photo illustre la possibilité d'acheter directement certains antibiotiques topiques telles que la gentamicine en crème ou de l'acide fusidique en pommade (A). Les boîtes d'amoxicilline-acide clavulanique sont facilement visibles des patients qui se rendent à la pharmacie et peuvent être obtenues avec une prescription médicale « facultative » (B). On peut apercevoir aussi des boîtes de metformine devant le comptoir qui habituellement sont des médicaments dispensés uniquement sur prescription médicale (C).

Dans les pays à revenu élevé, l'enjeu majeur est de limiter l'utilisation d'antibiotiques en promouvant un usage approprié. Mais dans les PRFI, le défi est double : garantir à la fois l'accès à des antibiotiques de qualité et aussi leur usage correct (36). Car paradoxalement, le fardeau des maladies infectieuses dans les PRFI reste plus élevé que dans les pays à revenu élevé alors que la consommation d'antibiotiques y est généralement plus faible quand on le rapporte au nombre d'habitants, suggérant entre d'autres, une diffusion par un défaut des mesures universelles d'hygiène (9,37).

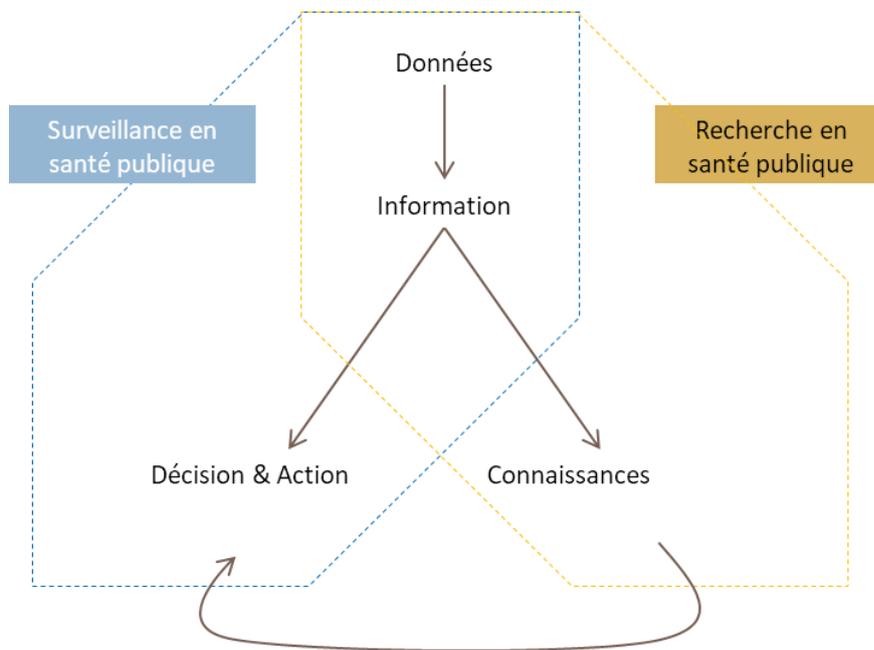
Les antibiotiques ont été aussi largement utilisés en médecine vétérinaire. Contrairement à la médecine humaine, où les antibiotiques sont principalement employés à des fins curatives, la médecine vétérinaire s'en sert à la fois de manière prophylactique (préventive) et métaphylactique (traitement collectif de tout le troupeau, qu'il soit infecté ou non, pour prévenir la contagion due aux contacts étroits entre animaux) (38). L'absence de mesures de biosécurité, de règles d'hygiène ou de cuisson adéquate des aliments encourage la transmission des résistances bactériennes entre les animaux et les humains. L'utilisation d'antibiotiques en médecine vétérinaire peut avoir lieu dans deux conditions : la survenue ou forte suspicion d'une maladie bactérienne infectieuse ou un bénéfice économique associé au traitement anti-infectieux (39). En aquaculture, les antibiotiques sont généralement administrés via l'alimentation ou par immersion dans des conteneurs fermés contenant des antimicrobiens, sans distinction entre les animaux malades, porteurs de germes, ou sains. Plus de 80 % des antimicrobiens utilisés se retrouvent dans l'eau ou les sédiments des sites d'élevage, souvent dépourvus de systèmes de filtration pour récupérer les excès de nourriture. Il a été montré qu'une présence de métabolites antimicrobiens persistaient dans les déjections des poissons traités pendant plusieurs mois à des concentrations suffisamment élevées pour exercer une pression sélective sur les populations bactériennes de l'environnement. Cela favorise la sélection de bactéries mutantes, le transfert horizontal de gènes de résistance, et leur dissémination potentielle vers d'autres populations animales et humaines (40). Le problème de l'antibiorésistance dans le secteur animal s'inscrit dans une politique de productivisme agricole plus soucieux des enjeux économiques et commerciaux que de santé publique. Une étude transversale sur la prévalence de la résistance bactérienne dans les PRFI des animaux destinés à l'alimentation se sont révélés avec des niveaux de résistance bactérienne plus élevés que ceux observés dans les milieux aquacoles, suggérant que ces animaux pourraient constituer un réservoir plus important de résistance aux antibiotiques. Ces données, majoritairement issues d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Sud, se concentraient sur la volaille, les porcs et les bovins, avec des bactéries comme *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Staphylococcus spp*, et *Campylobacter spp* identifiées comme les plus fréquentes. Une variation notable du potentiel de résistance bactérienne a été observée entre les espèces animales, la volaille présentant les niveaux de résistance les plus élevés, suivie des bovins et des porcs (41). En parallèle, en raison de la demande croissante de produits d'origine animale, l'utilisation des antibiotiques dans les PRFI se fera qu'augmenter dans ce secteur, particulièrement en Asie du Sud, où la demande de volaille devrait croître de 725 % entre 2000 et 2030 (38).

En conséquence, les PRFI qui portent déjà une part importante du fardeau mondial des maladies infectieuses sont aussi amenés à porter aussi celui des infections résistantes (10,20). Pour combattre la résistance aux antibiotiques dans les PRFI notamment en santé humaine, l'une des solutions est de renforcer les systèmes de santé en investissant dans des infrastructures adéquates, de soutenir le développement de systèmes robustes de surveillance, de former les professionnels de santé, de mener des actions de sensibilisation pour informer et éduquer les acteurs locaux sur les risques encourus du mauvais usage des antibiotiques. Une approche intégrée et coordonnée est essentielle pour réduire l'impact de l'antibiorésistance dans ces régions et contribuer à la lutte mondiale contre cette menace croissante pour la santé publique.

#### 1.4. Définition de la surveillance épidémiologique

La surveillance épidémiologique consiste à observer les événements de santé qui peuvent se produire dans une population. Elle consiste en la collecte, l'analyse et la diffusion systématiques de données sanitaires pour la planification, l'exécution et l'évaluation des programmes de santé publique (Figure 5) (42). Les systèmes de surveillance doivent être périodiquement révisés selon des critères précis en matière d'utilité, de coût et de qualité, et ajustés si nécessaire (42,43).

Figure 5. Schéma du cadre conceptuel de la surveillance épidémiologique



Sept attributs de qualité régissent un système de surveillance qui sont la sensibilité, la spécificité, la représentativité, la réactivité, la simplicité, la flexibilité et l'acceptabilité dont les caractéristiques sont développés dans le Tableau 4 (44). La représentativité représente toutefois l'attribut de choix pour la mise en place initiale d'un système de surveillance.

**Tableau 4.** Définition des attributs des systèmes de surveillance épidémiologique et leur importance en santé publique

<b>Attribut</b>	<b>Définition</b>	<b>Importance en santé publique</b>
<b>Sensibilité</b>	Capacité du système à détecter les cas réels de la maladie ou de l'événement surveillé	Permet la détection rapide des phénomènes émergents, facilitant les interventions précoces pour réduire la propagation
<b>Spécificité</b>	Capacité du système à exclure correctement les cas non affectés par la maladie ou l'événement surveillé	Réduit les faux positifs, minimisant les efforts et coûts associés à l'investigation de cas non pertinents
<b>Représentativité</b>	Capacité des données recueillies à refléter fidèlement la population cible, en termes de distribution géographique, démographique et socio-économique	Assure que les analyses et les interventions sont pertinentes et généralisables pour l'ensemble de la population concernée
<b>Réactivité</b>	Temps écoulé entre l'événement de santé et la réponse du système, incluant la collecte, l'analyse et la communication des données	Essentielle pour contenir les épidémies et mettre en place des mesures correctives, réduire la morbidité et la mortalité, et limiter les impacts socio-économiques
<b>Simplicité</b>	Facilité de mise en œuvre et d'utilisation du système, incluant la collecte, le rapportage des données, et les flux d'information	Réduit les erreurs, encourage la participation des intervenants, et améliore l'efficacité du système
<b>Flexibilité</b>	Capacité du système à s'adapter aux changements, tels que de nouvelles maladies ou des modifications des méthodes de collecte de données	Permet une adaptation rapide aux nouvelles menaces et maintient l'efficacité sans révisions majeures
<b>Acceptabilité</b>	Degré d'acceptation et de participation des personnes et organisations impliquées dans le système	Garantit la participation active des acteurs clés, essentielle pour le succès et la continuité du système de surveillance

Il existe une interdépendance entre ces attributs de surveillance. L'augmentation de la sensibilité d'un système peut améliorer sa représentativité, mais elle peut aussi accroître les coûts, ce qui peut limiter l'acceptabilité. Les systèmes de surveillance doivent fournir des données de qualité pour garantir des résultats valides. Ces attributs garantissent non seulement la fonctionnalité mais aussi la pérennité des systèmes de surveillance, coût-efficaces, qui peuvent évoluer au fil du temps en fonction des données collectées. L'évaluation continue de ces systèmes est donc cruciale pour en améliorer l'efficacité et l'efficacité (44).

Le Tableau 5 répertorie les principaux types de surveillance épidémiologique dont les différents exemples proposés seront pour la plupart développés dans la suite du manuscrit. Le système idéal de la surveillance épidémiologique (Figure 6) suit une boucle vertueuse qui comprend la mise en place, la collecte et l'analyse des résultats et l'interprétation des résultats et leur aboutissement en actions de santé publique (45). Ces actions nécessitent d'être évaluées par des données qui conduisent de manière itérative à la collecte de données supplémentaires. Le cadre comprend également des services supports pour soutenir le fonctionnement du système, telles que les ressources humaines, le financement et un management stratégique. En résumé, la surveillance épidémiologique, c'est générer de l'information pour l'action (46).

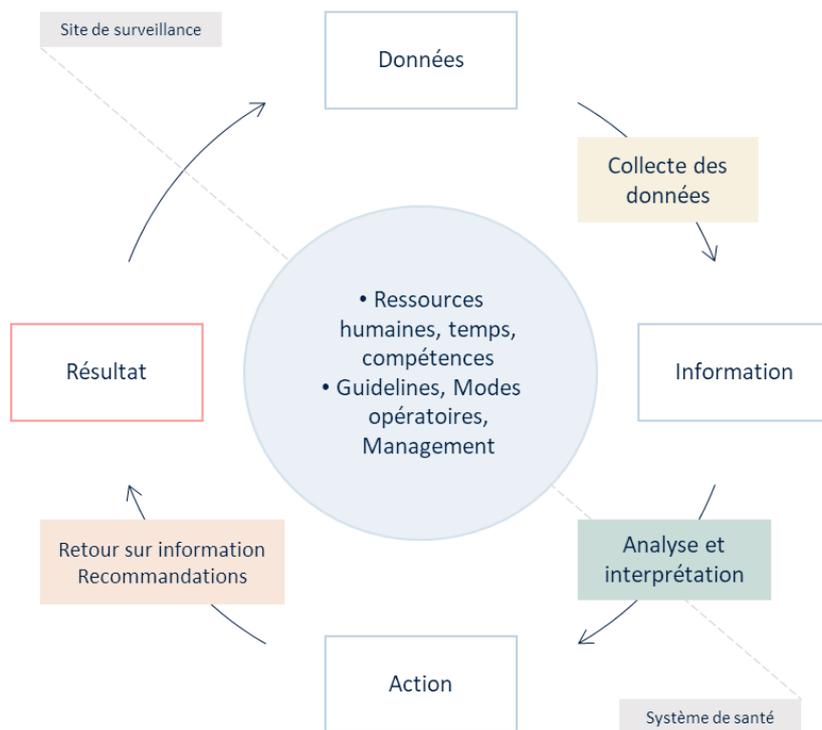
Tableau 5. Description détaillée des différents types de surveillance épidémiologique

Type de Surveillance	Description	Avantages	Inconvénients	Exemple d'indicateur	Exemple de surveillance appliqué à la résistance aux antibiotiques
<b>Agrégée</b>	Collecte de données groupées pour une population sans détails individuels	Simplicité de collecte et d'analyse	Peut masquer des détails importants sur chaque cas individuel	Dose Définie Journalière d'antibiotique	Surveillance de la consommation des antimicrobiens à l'échelle nationale (Module GLASS-AMC)(47)
<b>Individuelle</b>	Collecte de données détaillées pour chaque cas individuel	Fournit des informations détaillées sur chaque cas; utile pour des analyses approfondies et l'ajustement sur des déterminants individuels	Plus complexe et coûteux à collecter et analyser	Prévalence de l'usage des antibiotiques	Enquête de prévalence de l'usage des antibiotiques(48)
<b>Nationale</b>	Surveillance couvrant l'ensemble d'un pays	Couvre l'ensemble du pays; fournit une vue complète de la situation	Nécessite des ressources importantes pour la collecte et l'analyse des données	Taux de résistance des Entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération (C3G) au niveau national	Surveillance de la résistance des antimicrobiens à l'échelle nationale (Module GLASS-AMR)(49)
<b>Régionale ou Locale</b>	Surveillance limitée à des régions spécifiques	Plus facile à gérer; permet des analyses spécifiques à une région ou à un site	Peut ne pas fournir une vue complète de la situation nationale	Prévalence de l'usage des antibiotiques dans un hôpital	Enquête de prévalence de l'usage des antibiotiques(48)
<b>Populationnelle</b>	Surveillance représentant l'ensemble de la population	Représentatif de l'ensemble de la population; permet des généralisations fiables	Peut-être coûteux et difficile à mettre en œuvre à grande échelle	Prévalence élevée ou faible de la résistance bactérienne	Surveillance avec l'approche Lot Quality Assurance Sampling (LQAS)(50)
<b>Sentinelle</b>	Surveillance dans des sites clés représentatifs	Moins coûteux; permet une surveillance continue dans des sites clés	Peut ne pas être représentatif de l'ensemble de la population	Taux de résistance des Entérobactéries résistantes aux C3G dans les sites sentinelles	Surveillance de la résistance des antimicrobiens à l'échelle nationale (Module GLASS-AMR)(49)
<b>Hospitalière</b>	Surveillance basée dans des établissements de santé	Facile à mettre en œuvre dans les établissements de santé; données généralement fiables	Peut ne pas capturer les cas qui ne se présentent pas aux établissements de santé	Prévalence de l'usage des antibiotiques à l'hôpital	Enquête de prévalence de l'usage des antibiotiques(48)
<b>Communautaire</b>	Surveillance menée au sein de la communauté	Couvre des cas qui ne se présentent pas aux établissements de santé; peut capturer des tendances émergentes	Peut être difficile à mettre en œuvre et nécessiter plus de ressources	Incidence des infections résistantes aux antibiotiques chez les enfants en communauté	Cohorte BIRDY(51)

<b>Basés sur les indicateurs</b>	Surveillance ciblée sur des indicateurs spécifiques	Surveillance ciblée sur des indicateurs spécifiques ; facile à suivre et à évaluer	Peut manquer des événements qui ne sont pas couverts par les indicateurs prédéfinis	Taux de résistance des Entérobactéries résistantes aux C3G	Surveillance de la résistance des antimicrobiens à l'échelle nationale (Module GLASS-AMR)(49)
<b>Basée sur l'évènement</b>	Surveillance basée sur des événements nouveaux ou tendances	Permet la détection rapide de nouveaux événements ou tendances ; flexible	Peut générer des données non structurées ; nécessite une analyse pour confirmer les événements	Incidence des pneumonies bactériémies à <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline	A Clinically Oriented Antimicrobial Surveillance Network (ACORN)(52)
<b>Basée sur les cas</b>	Surveillance basée sur des diagnostics cliniques	Basé sur des diagnostics cliniques ; peut être mis en œuvre rapidement	Peut manquer de précision si les diagnostics ne sont pas confirmés par des tests de laboratoire	Incidence des bactériémies à <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline	A Clinically Oriented Antimicrobial Surveillance Network (ACORN)(52)
<b>Basée sur les données du laboratoire</b>	Surveillance basée sur des résultats des examens de laboratoire	Données précises basées sur des tests de laboratoire ; fiable pour les analyses détaillées	Manque de données cliniques ou épidémiologiques	Proportion d'antibiothérapies empiriques tenant compte des résultats du laboratoire	Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux antibiotiques (TSARA)(53)
<b>Passive</b>	Surveillance basée sur la déclaration spontanée des cas	Facile à mettre en œuvre ; moins coûteux	Peut sous-estimer le nombre de cas ; dépend de la déclaration spontanée	Taux de résistance des Entérobactéries résistantes aux C3G	Surveillance de la résistance des antimicrobiens à l'échelle nationale (Module GLASS-AMR)(49)
<b>Active</b>	Surveillance proactive par recherche des cas	Détecte un nombre plus élevé de cas ; fournit des données plus complètes	Plus coûteux et nécessite plus de ressources pour la recherche active des cas	Taux d'attaque d'Entérobactéries productrices de carbapénèmases	Surveillance intégrée de la Maladie et de la Riposte de l'OMS <sup>1</sup> (54)
<b>Transversale</b>	Surveillance réalisée à un instant ou une période donnée	Enquête à un instant donné	Absence de suivi dans le temps	Prévalence de l'usage des antibiotiques	Enquête de prévalence de l'usage des antibiotiques(48)
<b>Longitudinale</b>	Surveillance réalisée avec un suivi dans le temps	Suivi dans le temps	Plus coûteuse et demande plus de ressources	Incidence des infections à <i>Escherichia coli</i> résistant aux C3G	ACORN(55)
<b>Surveillance intégrée</b>	Combinaison de plusieurs types de surveillance pour une vue d'ensemble complète de l'état des populations	Vue complète et précise, comble les lacunes des systèmes individuels	Complexité de la gestion et intégration des données, nécessite des ressources et une coordination accrues	Proportion d' <i>Escherichia coli</i> producteur de $\beta$ -lactamase à spectre élargi dans secteur humain, environnemental et animal	TRICYCLE(56)

<sup>1</sup> Système de surveillance active déployé par l'OMS dont l'objectif principal est de détecter et de combattre rapidement les événements aigus de santé publique de toute origine, en accordant une attention particulière aux risques sanitaires prioritaires.

Figure 6. Boucle de la surveillance épidémiologique



### 1.5. La surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques

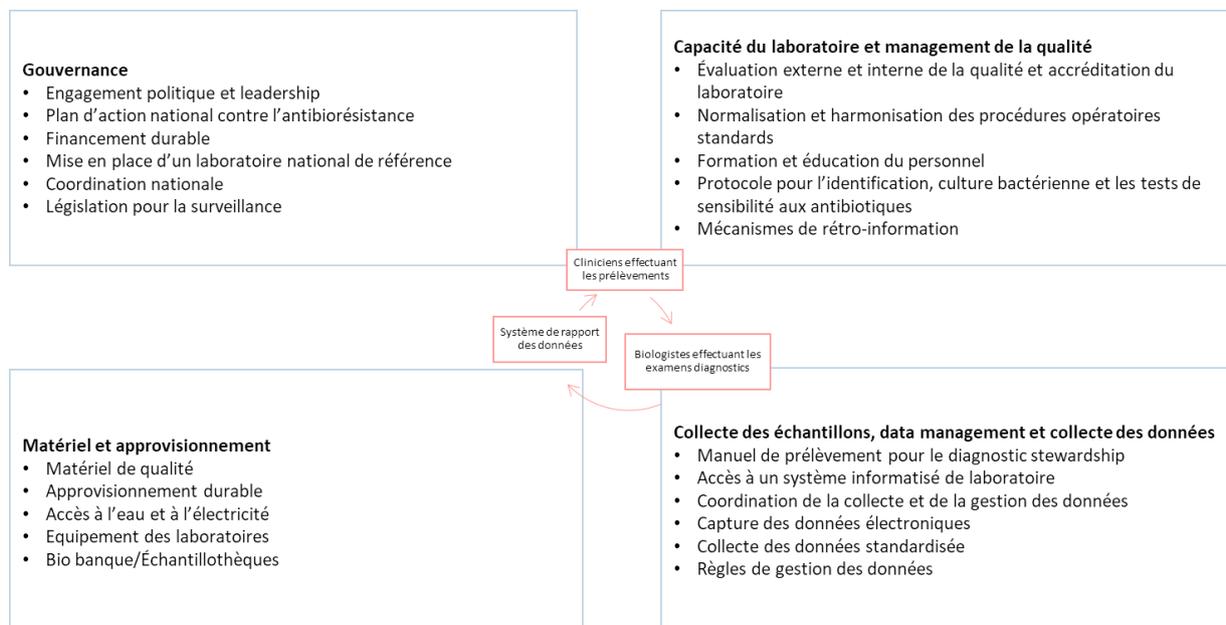
Appliquée aux maladies transmissibles, la surveillance est un outil essentiel pour éclairer les politiques de santé et adapter les mesures de prévention et de contrôle des infections (57). Elle constitue la pierre angulaire de l'évaluation de la diffusion de l'antibiorésistance au niveau local, régional et global. La surveillance répond au second objectif du plan d'action global de la résistance aux antibiotiques de l'OMS (58) et fait partie intégrante des plans d'actions nationaux contre la résistance aux antibiotiques, notamment au Laos et à Madagascar (59,60). Traitant de la problématique de la résistance aux antibiotiques, la surveillance répond à trois objectifs principaux : (a) générer des preuves évidentes locales pour les recommandations de bon usage des antibiotiques et guider la prise de décision clinique, (b) dresser des actions de santé publique pour mettre en œuvre et évaluer l'effet des programmes de bon usage des antibiotiques et des mesures de prévention et de contrôle des infections, (c) monitorer les tendances épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques pour décrire son évolution dans l'espace et le temps et estimer son fardeau (61–63).

L'une des particularités de la surveillance de la résistance aux antibiotiques est la nécessité de disposer des données microbiologiques pour la confirmation des cas. Le point d'entrée de ces systèmes de surveillance se base souvent au niveau du laboratoire où la documentation de l'infection à germes résistants a lieu, en comparaison aux autres types de surveillance épidémiologique où l'inclusion débute plutôt au niveau du patient. En effet, pour détecter les infections à bactéries multi-résistantes, les laboratoires de microbiologie clinique jouent un rôle central dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques par le diagnostic biologique et la surveillance épidémiologique (63,64). Le prélèvement bactériologique lorsque prescrit et réalisé constitue un élément essentiel dans le diagnostic médical par l'identification des bactéries à l'origine des infections et de leur sensibilité aux antibiotiques.

L'obtention d'un diagnostic biologique de confirmation permet d'aider le prescripteur dans le choix et l'adaptation du traitement antibiotique, tout en participant à la prévention et au contrôle des infections.

La Figure 7 permet de voir clairement les différents facteurs qui conditionnent la mise en application d'un système de surveillance de la résistance aux antibiotiques. Le laboratoire, noyau de ces systèmes, nécessite de pouvoir effectuer du diagnostic bactériologique en routine avec des réactifs et consommables en quantité et qualité suffisantes, des équipements et automates fonctionnels. Il doit disposer de modes opératoires standardisés pour l'identification des bactéries et la réalisation des antibiogrammes. La formation du personnel, la présence d'un système informatisé de laboratoire et d'évaluation interne et externe de la qualité sont aussi des éléments favorisant l'efficacité d'un système de surveillance de la résistance aux antibiotiques qui nécessite constamment un appui institutionnel (64,65).

**Figure 7.** Facteurs influençant la mise en œuvre d'un système de surveillance de la résistance aux antibiotiques dans un PRFI, d'après Malania *et al.* (64)



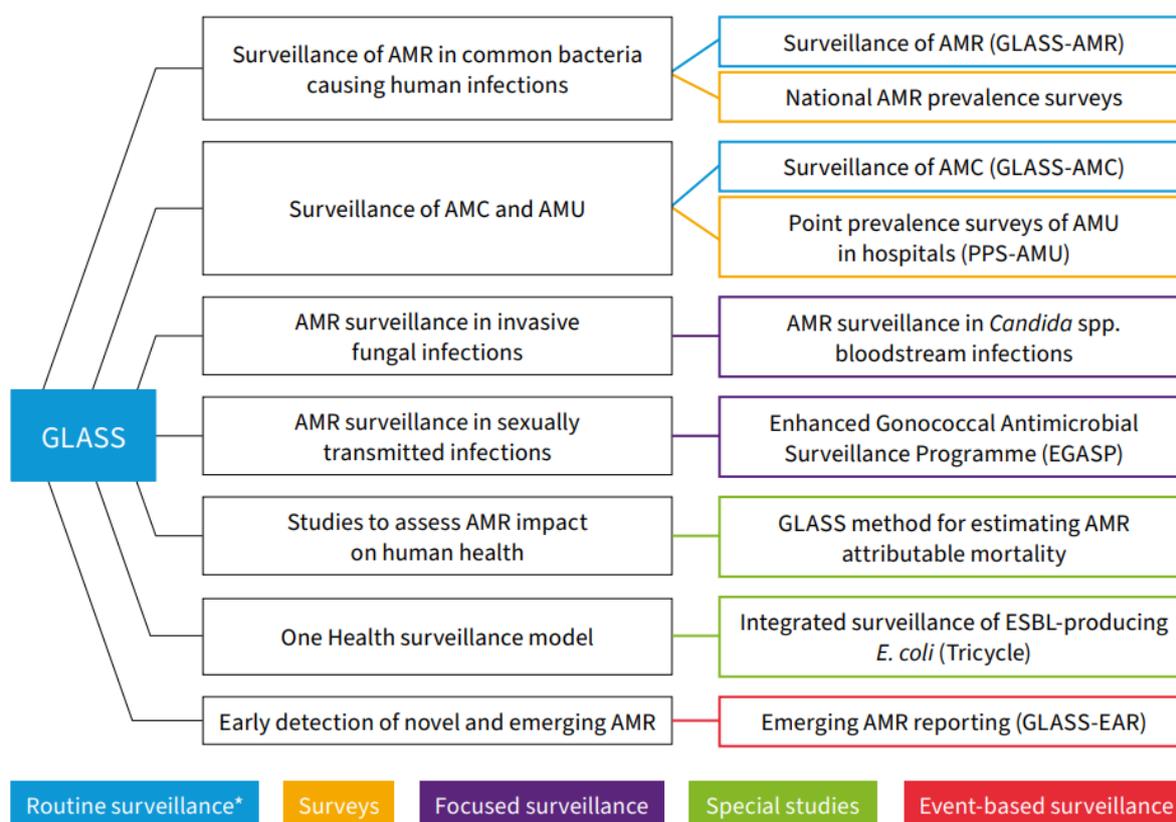
### 1.5.1. Le système global de surveillance de la résistance aux antibiotiques, l'exemple de GLASS-AMR de l'OMS.

En Mai 2015, la 68<sup>ème</sup> session de l'Assemblée Mondiale de la Santé a adopté un plan d'action global soulignant la nécessité urgente de renforcer les connaissances et d'améliorer la base de preuves sur la résistance aux antimicrobiens grâce à la surveillance et à la recherche pour lutter contre cette menace (58). L'objectif de ce plan d'action est « d'assurer, aussi longtemps que possible, la continuité du traitement et de la prévention efficace des maladies infectieuses grâce à des médicaments efficaces et sûrs, de qualité garantie, utilisés de manière responsable et accessibles à tous ceux qui en ont besoin ». La même année, le Système mondial de surveillance de la résistance et de l'utilisation des antimicrobiens (GLASS – GLoBal Antimicrobial resistance and use Surveillance System) a été lancé par l'OMS (61) qui est le premier effort collaboratif mondial visant à harmoniser la surveillance de la résistance aux antimicrobiens et donc aux antibiotiques (61). Le système GLASS a été créé pour soutenir le deuxième objectif du plan d'action global, qui consiste à « renforcer les connaissances par la surveillance et la recherche » et à continuer de combler les lacunes en matière de connaissances, dans le but d'éclairer les stratégies à tous les niveaux (58).

GLASS propose une approche standardisée de la collecte, de l'analyse, de l'interprétation et du partage des données par les pays et vise à soutenir activement le renforcement des capacités et à surveiller l'état des systèmes de surveillance nationaux existants et nouveaux. GLASS a été conçu pour intégrer progressivement les données de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez l'homme, telles que la surveillance de la résistance, de l'utilisation et de la consommation des antibiotiques, y compris la résistance chez l'animal et dans l'environnement. Les différents types d'activités de surveillance liées à l'antibiorésistance menées par GLASS sont regroupés dans une série de modules techniques comme le décrit la Figure 8 (61). Ces modules comprennent des activités de surveillance fondées sur des données disponibles en routine (par exemple, des échantillons de patients collectés à des fins cliniques ou des données de ventes nationales d'antibiotiques) et des activités ciblées visant à générer des informations à des fins spécifiques, en fonction des besoins des pays et des régions. GLASS participe également à la conception et à la mise en œuvre d'enquêtes et d'études visant à aider les pays à améliorer la qualité et la représentativité de leurs données.

Plus spécifiquement, le module GLASS-AMR propose une approche standardisée de la collecte, analyse et partage de données nationales sur la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les échantillons collectés régulièrement à des fins de prise en charge clinique pour un ensemble d'agents pathogènes qui causent infections humaines courantes (61). La surveillance GLASS-AMR repose sur une méthodologie longitudinale compte tenu de la possibilité de recueil des données tout au long de l'année. Les agents pathogènes actuellement inclus dans GLASS-AMR sont : *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* issus des prélèvements cliniques d'hémocultures, d'urines, de selles et de prélèvements génitaux. Seuls les prélèvements à visée clinique sont inclus dans la surveillance GLASS-AMR.

Figure 8. Différents modules du système de surveillance GLASS de l'OMS

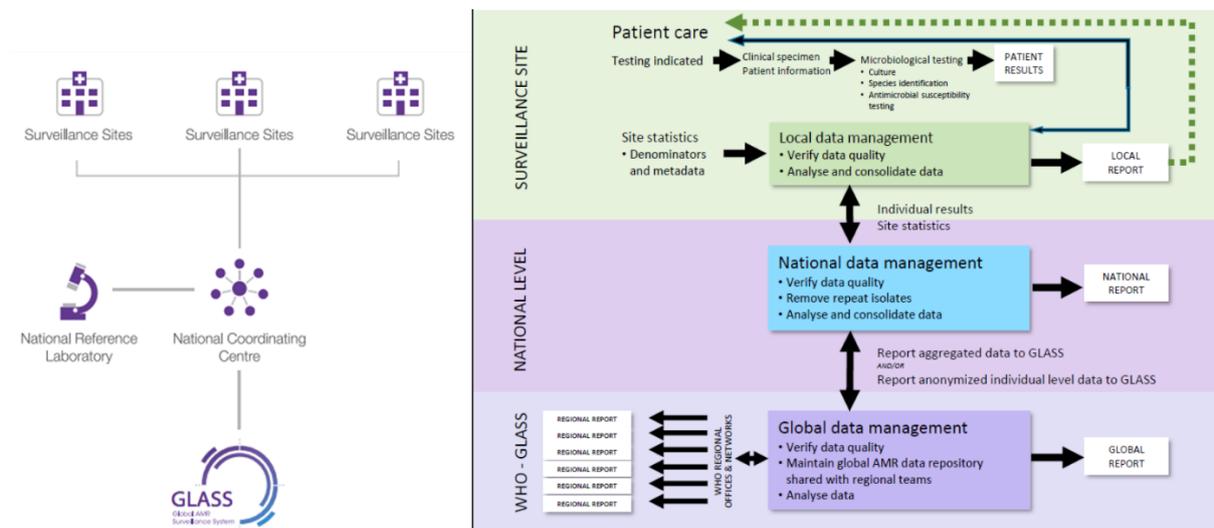


\* CTAs report national data to WHO annually.

AMC : Antimicrobial consumption (Consommation des antimicrobiens) ; AMR : Antimicrobial resistance (Résistance aux antimicrobiens) ; AMU : Antimicrobial use (Usage des antimicrobiens) ; CTA : Country, Territories and Area ; EAR : Emerging Antimicrobial Resistance Reporting (Rapport des émergences de la résistance aux antimicrobiens) ; ESBL : Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase ( $\beta$ -lactamase à spectre étendu) ; GLASS : Global Antimicrobial resistance and use Surveillance System (Système de surveillance global de la résistance aux antimicrobiens) ; PPS : Point Prevalence Survey (Enquête de prévalence ponctuelle).

La mise en place du système de surveillance GLASS-AMR repose sur une organisation pyramidale à plusieurs niveaux : local, national et global comme présenté dans la Figure 9. Les sites de surveillance (laboratoires sentinelles), situés très souvent dans des établissements de santé dans les PRFI, sont les points de collecte des données de germes résistants. Ces données sont ensuite envoyées au laboratoire national de référence qui effectue des analyses approfondies. Simultanément, un centre national de coordination centralise et coordonne les informations provenant des sites de surveillance et du laboratoire national de référence, assurant une gestion efficace des données. Enfin, ces données centralisées sont transmises à fréquence annuelle au système mondial GLASS-AMR de l'OMS, permettant ainsi une surveillance globale de l'antibiorésistance et une comparaison inter-pays. La qualité et la représentativité des données de surveillance dépendent de nombreux facteurs, notamment de la qualité des données saisies et analysées, de la capacité du laboratoire et du diagnostic, des systèmes d'information et de gestion du laboratoire et des ressources et de la formation du personnel. D'où l'importance d'un nettoyage méticuleux des données, préalable à l'analyse, à chaque niveau local, national et global pour estimer des résultats justes et valides (Figure 9).

**Figure 9.** Schéma d'organisation et du flux des données de la surveillance GLASS-AMR au niveau national



Le module de surveillance GLASS-AMR est un système combinant le recueil des données microbiologiques, notamment l'espèce bactérienne et sa sensibilité aux antibiotiques testés, et des données cliniques. Le module permet également de renseigner des variables épidémiologiques de type telles que l'âge, le sexe. L'origine de l'infection des patients testés peut aussi être renseignée, cette dernière variable est utilisée comme indicateur du caractère nosocomial ou communautaire de l'infection (49,66). Toutefois, en pratique, la majorité des variables actuellement collectées dans GLASS-AMR concernent essentiellement les données microbiologiques. Les dernières données issues des rapports GLASS-AMR de l'OMS confirment la faible proportion de variables cliniques et épidémiologiques renseignées dans les bases de données de surveillance, pour le Laos et pour Madagascar, sachant que celles-ci sont déjà peu nombreuses (67). Une analyse de la complétude des données GLASS-AMR au Laos pour les années 2020 à 2022 témoigne aussi de ce manque de renseignement de données cliniques comme le présente l'Annexe 1.

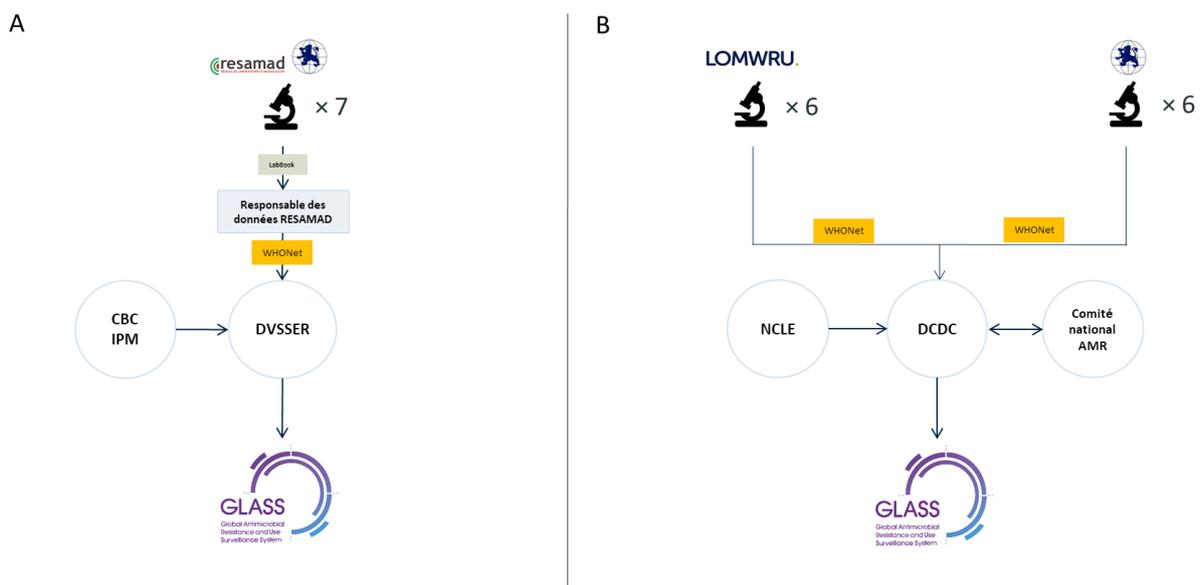
Comme indiqué dans la Figure 10, à Madagascar, les données de la surveillance GLASS-AMR proviennent des laboratoires du réseau RESAMAD (Réseau des Laboratoires à Madagascar)(68) qui transmettent les données à la Direction de la Veille Sanitaire et Surveillance Épidémiologique et de la Riposte (DVSSER) du Ministère de la Santé Publique de Madagascar. Ce département bénéficie de l'appui du Centre de Biologie Clinique (CBC) de l'Institut Pasteur de Madagascar. En 2021, 7 sites ont partagé les données à l'OMS. Il n'y a eu aucune donnée transmise pour le module GLASS-AMR pour les années 2022 et 2023.

Au Laos, l'organisation est légèrement différente compte tenu que les laboratoires de biologie sont soutenus par deux entités différentes, tous sous la tutelle du Laboratoire National de Référence et d'Epidémiologie (National Center Laboratory and Epidemiology - NCLE). En 2023, 6 sites (Setthathirath, Luang Prabang, Khammouane, Oudomxay, Xaignabouli, Champassak) sont appuyés par la Fondation Mérieux et 6 sites (Vientiane province, Luang Namtha, Xieng Khang, Mahosot, Salavan, Savannakhet) sont appuyés par l'antenne Lao de l'université d'Oxford au Royaume-Uni, le Lao-Oxford Mahosot-hospital Wellcome-trust Research Unit (LOMWRU). Les données sont transmises au niveau

du Département de lutte contre les maladies transmissibles (DCDC) du Ministère de la Santé du Laos qui dispose de l'appui épidémiologique et microbiologique du NCLE. Au total, 12 sites ont transmis les données GLASS-AMR en 2023. L'Annexe 2 montre l'exemple d'un compte rendu biologique issu du laboratoire, dont les données ont été saisies dans le module GLASS-AMR.

Les sites sentinelles transmettent les données GLASS-AMR à l'aide de WHONet (69). WHONet est un logiciel développé par le Dr John Stelling en collaboration avec le centre collaborateur de l'OMS de Brigham and Women's Hospital (Boston, États Unis d'Amérique), pour la surveillance de la résistance aux antimicrobiens dans les laboratoires de microbiologie clinique. Il a été conçu pour aider les établissements de santé à collecter, gérer, analyser et interpréter les données sur les infections et la résistance aux antibiotiques (69).

**Figure 10.** Organisation et circuit des données de la surveillance GLASS-AMR à Madagascar (A) et au Laos (B), 2023



- (A) CBC IPM : Centre de Biologie Clinique Institut Pasteur Madagascar ; DVSSER : Département de Veille Sanitaire, de la Surveillance Epidémiologie et de la Riposte du Ministère de la Santé Publique à Madagascar ; RESAMAD : Réseau des Laboratoires à Madagascar
- (B) AMR : Antimicrobial Resistance (Résistance aux antimicrobiens) : DCDC : Department of Communicable Diseases and Control (Département de la lutte contre les maladies transmissibles du Ministère de la Santé au Laos) ; LOMWRU : Lao-Oxford Mahosot-hospital Wellcome-trust Research Unit ; NCLE : National Center Laboratory and Epidemiology (Laboratoire National de référence et d'Epidémiologie)

Le système de surveillance GLASS-AMR fournit un modèle standardisé de collecte des données sur la résistance aux antibiotiques, permettant ainsi une comparaison entre les pays et d'avoir un aperçu global des profils de résistances et des tendances à l'échelle mondiale. En pratique, GLASS-AMR recueille principalement les données issues du laboratoire, provenant de prélèvements cliniques de patients. Cette approche permet entre autres d'estimer facilement des dénominateurs calculés à partir de tous les échantillons positifs et négatifs techniqués au laboratoire pour les pathogènes d'intérêts (63).

### **1.5.2. Limites des systèmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques basés sur le laboratoire**

Les systèmes actuels de surveillance de la résistance aux antibiotiques sont principalement passifs et axés sur les agents pathogènes, se basant uniquement sur les résultats de la culture et de l'antibiogramme réalisés en routine, produits par les laboratoires de microbiologie clinique, tel que le système GLASS-AMR de l'OMS (49). Ces systèmes manquent de données caractéristiques des patients et de dénominateurs cliniques syndromiques nécessaires pour répondre aux trois objectifs de la surveillance de la résistance aux antibiotiques notamment sur la mise à jour des recommandations de bon usage des antibiotiques et l'aide aux cliniciens dans la prise de décision clinique. Cette situation est particulièrement problématique dans les PRFI, où ces systèmes souffrent de divers biais en raison de l'absence de « diagnostic stewardship » et de la sous-utilisation des ressources en microbiologie diagnostique.

Aussi, le laboratoire de biologie, souvent associé au « parent pauvre » de la médecine, est un service communément négligé dans le contexte hospitalier, en particulier dans les PRFI. Le diagnostic biologique demeure le maillon faible des systèmes de santé, il est souvent sous utilisé dû à diverses raisons, notamment le coût des tests, l'absence de certification du système de management de la qualité, l'absence de « culture de la culture » ou même d'un laboratoire de microbiologie, les délais d'exécution lents et le manque de confiance entre les cliniciens et les biologistes (31,32,70,71). De plus, la plupart des antibiotiques sont peu coûteux et leur traitement est de courte durée, s'étendant généralement sur quelques jours. Ainsi, le coût d'un traitement antibiotique est souvent inférieur à celui d'un examen biologique, ce qui dissuade les cliniciens de prescrire des tests microbiologiques (72). Souvent, la collecte d'échantillons pour les tests microbiologiques ne fait pas partie de l'approche diagnostique standard pour de nombreux syndromes cliniques. Plusieurs facteurs contribuent à cela, notamment le manque de confiance des cliniciens envers les laboratoires de microbiologie, ainsi que des systèmes d'assurance santé (nationaux) qui ne remboursent pas les diagnostics microbiologiques. En conséquence, les échantillons sont généralement prélevés uniquement dans les cas plus graves ou en cas d'échec du traitement antibiotique menant potentiellement un biais de sélection important dans les données et donc un manque de représentativité associé à une sur-estimation des résultats. Par ailleurs, très souvent les biologistes médicaux reçoivent des informations cliniques souvent limitées pour aider à l'interprétation des résultats de laboratoire et des données de surveillance, comme le caractère communautaire ou nosocomial d'une infection. Les données cliniques, telles que la date d'hospitalisation, la date de début du traitement antibiotique ou date de début des symptômes permettent aussi d'orienter le microbiologiste dans son diagnostic. En complément, la surveillance basée seulement sur des données microbiologiques peut compliquer l'interprétation des données de résistance en raison du manque d'information sur les variations possibles dans le case-mix des patients provenant de différents hôpitaux ou services, ainsi que sur les décisions cliniques concernant la collecte des échantillons pour les analyses microbiologiques, ce qui peut influencer les caractéristiques des échantillons envoyés aux laboratoires de surveillance (63).

Tous ces biais se répercutent indirectement sur les données de surveillance de la résistance aux antibiotiques, lorsqu'elles ne sont pas liées aux données cliniques. A ce titre, une récente revue systématique de la littérature sur les systèmes de surveillance en Afrique a révélé que moins d'un quart des systèmes existants incluent des informations autres que purement microbiologiques, telles que l'origine de l'infection ou les données cliniques, qui restent donc largement sous-documentées. Les

systèmes de surveillance de cette revue faisaient notamment référence au système GLASS-AMR (73). Cela renforce la nécessité d'armer les systèmes de surveillance basés sur le laboratoire avec des données cliniques et notamment de prescription antibiotique. De plus, les patients peuvent facilement avoir accès aux antibiotiques en vente libre en pharmacie d'officine voire sur un marché. Les patients peuvent alors être déjà sous traitement antibiotique avant leur admission à l'hôpital. Ces biais entraînent une surreprésentation et une surestimation des résultats des infections à bactéries multi-résistantes dans les données de surveillance basées seulement sur le laboratoire.

Par conséquent, l'utilisation seule des résultats issus des systèmes de surveillance basés uniquement sur des données de laboratoire pour élaborer les recommandations de bon usage des antibiotiques, entreprendre des actions en santé publique et estimer les tendances risquerait finalement d'aggraver le problème de l'antibiorésistance plutôt que de le résoudre (63).

### **1.5.3. Apport des systèmes de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques**

*« Ideally, surveillance of antimicrobial resistance should involve the collection and collation of both clinical and microbiological data. By establishing surveillance systems that integrate clinical and laboratory data, not only can the necessary data be captured but the strengths of both data sets can be combined. »* WHO, Surveillance standards for antimicrobial resistance, 2002 (74)

Déjà en 2002, un rapport de l'OMS fait état du besoin d'un système de surveillance combinant les données microbiologiques aux données cliniques (74). Cette surveillance s'intitule case-based en anglais que vous pouvons traduire comme surveillance basée sur les cas ou surveillance clinico-biologique, terme que nous emploierons dans ce manuscrit. Elle se distingue de la surveillance dite laboratory-based ou basée uniquement sur des données du laboratoire. Le concept de base de la surveillance clinico-biologique est la surveillance d'une population ou d'un groupe d'individus défini par l'incidence ou la prévalence d'un indicateur en lien avec la résistance et/ou l'usage des antibiotiques (e.g. infections par des pathogènes spécifiques ou prescriptions appropriées d'antibiotiques) (63). Le dénominateur pour ce type de surveillance sera une population définie, telle que les personnes dans la communauté générale, les patients ayant reçu des procédures cliniques spécifiques ou les patients présentant des conditions ou caractéristiques spécifiques. Dans sa forme la plus simple, en santé humaine, la surveillance clinico-biologique pourrait se concentrer sur la collecte systématique d'un ensemble minimal de données sur quelques affections prioritaires telles que les infections urinaires ou la septicémie, en contraste avec les approches qui se concentrent sur des types d'échantillons tels que l'urine, les hémocultures, sans informations cliniques correspondantes ou dénominateurs de patients clairs. Dans des contextes disposant de plus de ressources, la surveillance clinico-biologique vise à recueillir des données individuelles sur les symptômes, les tests de laboratoire, les caractéristiques démographiques et les antécédents et le devenir des patients, et fournir une image complète des déterminants de la résistance aux antibiotiques selon les caractéristiques des patients.

L'utilité de la surveillance de la résistance aux antibiotiques compilant des données cliniques aux données aux microbiologiques, dite surveillance clinico-biologique a été récemment mise en avant (75,76). En effet, un rapport réalisé par le Fleming Fund indique la nécessité de renforcer les systèmes de surveillance actuels de la résistance aux antibiotiques par des données épidémiologiques et cliniques (75). L'OMS avait d'ailleurs resouligné cet aspect dans un rapport de la mise en place du

système GLASS-AMR de l'OMS en 2015 (76). Ces systèmes apportent aussi des réponses à certaines questions pour lesquelles la surveillance basée sur les données du laboratoire produit des résultats incomplets telles que la prise en compte des données de laboratoire pour l'adaptation du traitement antibiotique probabiliste ou des informations sur les profils de prescriptions antibiotiques ou la conformité des prescriptions antibiotiques aux recommandations de bon usage, voire l'étude du fardeau de la résistance aux antibiotiques par le recueil des données de mortalité (Tableau 6).

**Tableau 6.** Comparaison des systèmes de surveillance basés sur les données de laboratoires et les systèmes clinico-biologiques

<b>Objectifs</b>	<b>Limites des systèmes basés sur le laboratoire</b>	<b>Surveillance clinico-biologique</b>
<b>Décision clinique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de lien direct entre les données microbiologiques agrégées et les syndromes cliniques spécifiques.</li> <li>• Informations limitées des données agrégées sur les isolats/échantillons et les bactéries multi-résistantes pour guider le traitement empirique des patients.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Améliorer la connaissance des profils de résistance chez les patients ayant des caractéristiques et des syndromes particuliers.</li> <li>• Renforcer les données de surveillance comme preuve scientifique pour la révisions des recommandations de bon usage des antibiotiques.</li> </ul>
<b>Actions de santé publique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informations insuffisantes pour interpréter les tendances temporelles de la résistance dérivées des données de surveillance basées sur les isolats/échantillons.</li> <li>• Inapproprié d'utiliser les données de surveillance basées sur les isolats/échantillons pour évaluer l'efficacité des interventions de santé publique en raison de biais potentiels.</li> <li>• Informations cliniques limitées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournir des informations plus fiables sur les profils de résistance aux antibiotiques et aider à identifier les groupes à risque pour les infections résistantes.</li> <li>• Fournir des informations plus fiables pour élaborer des actions et évaluer leur efficacité.</li> </ul>
<b>Recherche épidémiologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence d'informations critiques pour une utilisation ultérieure des données de surveillance basées sur les isolats/échantillons dans l'analyse épidémiologique.</li> <li>• Comparaison difficile des profils de résistance entre les différents contextes en raison de pratiques différentes de prélèvement, de test et de procédure de laboratoire.</li> <li>• Absence de données de suivi ou sur le statut vital du patient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faciliter les études épidémiologiques des facteurs de risque pour le développement de la résistance et les études de modélisation des dynamiques de résistance, sur le fardeau de l'antibiorésistance.</li> </ul>

## 2. Objectifs et organisation générale de la recherche

Les systèmes de surveillance basés uniquement sur des données microbiologiques, sont nécessaires mais insuffisants pour répondre aux différents objectifs de la surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques. Les systèmes de surveillance clinico-biologique apportent une réelle plus-value à ces derniers par la collecte de données cliniques, notamment de prescription d'antibiotique, permettant de générer des données précieuses pour la prise de décision clinique, l'adaptation des recommandations de bon usage des antibiotiques et pour identifier des actions concrètes pour sensibiliser, éduquer et former les professionnels de santé au bon usage des antibiotiques, à la prévention des infections et *in fine* à la lutte contre la résistance aux antibiotiques.

A Madagascar comme au Laos et dans de nombreux pays en développement, la Fondation Mérieux participe à la lutte contre les maladies infectieuses depuis 1967, et plus récemment au renforcement des laboratoires pour améliorer la qualité et l'accès au diagnostic biologique visant à prévenir les infections et à améliorer la prise en charge des patients (77). Depuis plus d'une décennie, la Fondation Mérieux s'investit davantage sur la thématique de la résistance aux antimicrobiens en aidant les pays à développer des infrastructures, en soutenant les laboratoires, en formant le personnel ainsi qu'en venant en appui de la construction d'un réseau de laboratoires pour renforcer la surveillance épidémiologique, en particulier de la résistance aux antibiotiques.

A Madagascar, la Fondation Mérieux accompagne une approche en réseau pour soutenir les laboratoires. Cette approche permet aux laboratoires de biologie de mutualiser leurs équipements et leurs connaissances, mais aussi de devenir autonomes dans la réalisation de leurs activités. Le réseau de laboratoires RESAMAD a été créé en 2007 et comprend 27 laboratoires à travers le pays à ce jour dont 14 renforcés en bactériologie (68).

Au Laos, la Fondation Mérieux a reconstruit le laboratoire de l'hôpital de Thakhek (province de Khamouanne) et a mis en place l'activité de microbiologie en partenariat avec les Hospices Civils de Lyon et l'Université Lyon 1. La Fondation Mérieux est actuellement chargée de mettre en œuvre des projets financés par le Fleming Fund dans l'objectif de renforcer les capacités du laboratoire, en soutenant l'approvisionnement de réactifs et consommables de laboratoire et en formant le personnel aux techniques diagnostiques. Par ailleurs, elle est impliquée dans la mise en place et le renforcement des systèmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques et d'activités pédagogiques visant à éduquer et sensibiliser les acteurs locaux impliqués dans la résistance aux antibiotiques dans le pays (78).

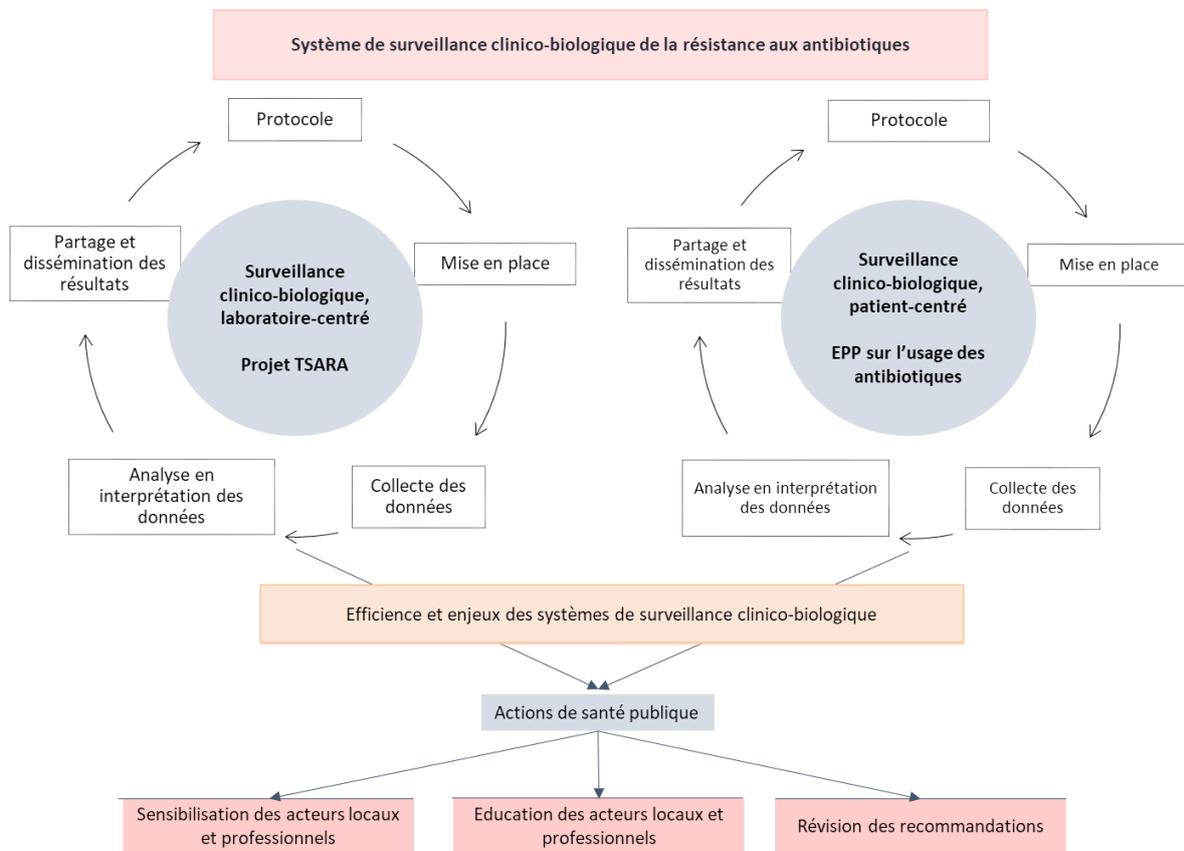
Cette thèse s'appuie sur deux systèmes de surveillance clinico-biologique : l'un basé sur une approche centrée sur le laboratoire (Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antibiotiques) et l'autre sur une approche centrée sur le patient (Enquête de prévalence ponctuelle, EPP). Les objectifs de cette thèse étaient de :

1. Décrire le déploiement de ces systèmes de surveillance dans deux PRFI : Madagascar et Laos
2. Décrire et analyser les données collectées à l'aide de ces systèmes de surveillance
3. Concevoir et mettre en place des actions de santé publique issues des données générées par les systèmes de surveillance :
  - a. Atelier national de sensibilisation sur la résistance aux antibiotiques et le bon usage des antibiotiques

- b. Programme éducatif sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques
- c. Intégration des données de surveillance dans la révision des recommandations de bon usage des antibiotiques

La Figure 11 présente l'organisation des travaux de recherche effectués dans le cadre de cette thèse de doctorat d'université, allant du protocole, la conduite de l'étude, les résultats obtenus et les actions effectuées sur le terrain en cohérence avec la boucle de la surveillance épidémiologique détaillée dans la Figure 6.

Figure 11. Organisation générale des travaux de recherche



### **3. Système de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques dans les pays à ressources limitées**

Les stratégies pour identifier les infections bactériennes, résistantes aux antibiotiques ou non, ne manquent pas dans la littérature actuelle, lorsqu'il s'agit de la collecte stricte des données microbiologiques (63,79). Concernant la surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques, il existe deux approches principales (62,76) :

- Un recrutement au niveau du laboratoire à partir des prélèvements cliniques collectés en routine
- Un recrutement au niveau du patient via des critères prédéfinis (e.g. approche syndromique, prescription d'antibiotique)

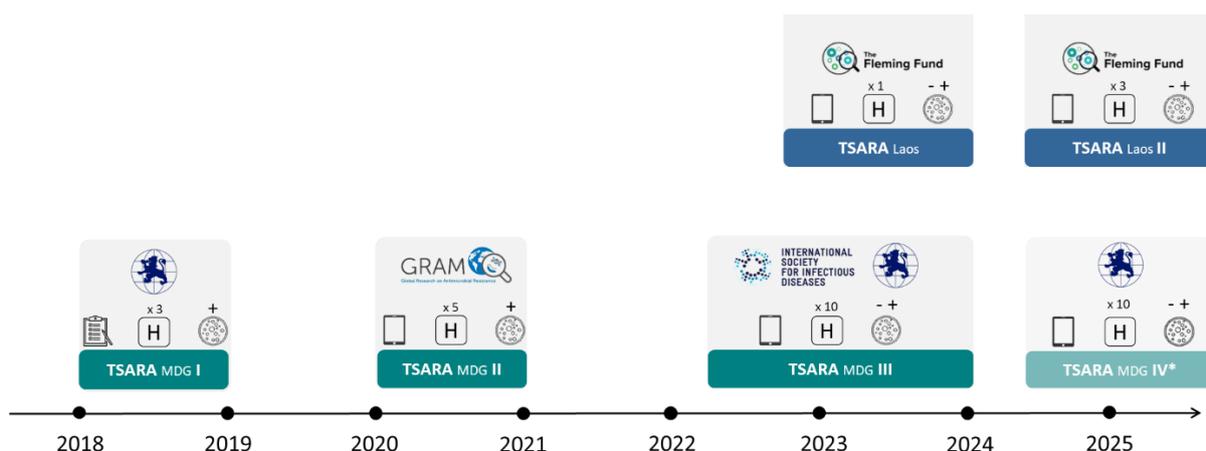
La première approche s'applique à TSARA où le recrutement s'initie au niveau du laboratoire, tandis que la deuxième approche concernera l'EPP où les inclusions ont débuté par le patient. Ces deux surveillances se distinguent aussi par leur design, longitudinal pour TSARA et transversal pour l'EPP. Leur mise en place et les résultats issus des données collectées sont développés et discutés dans ce chapitre.

#### **3.1. Système de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques, laboratoire-centré : le projet TSARA**

##### **3.1.1. Genèse du projet TSARA**

Le projet TSARA a débuté en 2018 à l'initiative du Dr Mathieu Raad, anesthésiste-réanimateur, qui, à la suite de plusieurs voyages à Madagascar, a constaté l'accès non contrôlé des antibiotiques sur les marchés publics de Tananarive et l'impact que cela peut engendrer sur la morbi-mortalité des populations locales. Sa volonté d'œuvrer dans le combat contre l'antibiorésistance a été renforcée par son expérience de médecin réanimateur. Les patients hospitalisés en réanimation sont à haut risque infectieux et nécessitent souvent des antibiotiques à large spectre (80,81). Et pourtant les prescripteurs ne suivent pas toujours les recommandations de bon usage des antibiotiques. Fort de ces constats, il a souhaité surveiller et monitorer les prescriptions antibiotiques à Madagascar pour tenter d'améliorer leur usage et l'adhérence aux recommandations. Grâce à l'accompagnement et à l'appui de la Fondation Mérieux, du réseau RESAMAD et des biologistes locaux, la 1<sup>ère</sup> version de TSARA (TSARA I) a pu voir le jour dans trois hôpitaux universitaires de Tananarive à Madagascar en 2018. Une 2<sup>ème</sup> version (TSARA II) s'en est suivie en 2020 dans cinq hôpitaux malgaches, bien que fortement impactée par la pandémie COVID-19. Puis la 3<sup>ème</sup> version a été mise en application en 2022 dans 10 hôpitaux du réseau RESAMAD à Madagascar incluant tous les prélèvements positifs et négatifs envoyés au laboratoire. TSARA a été déployé comme étude pilote dans un hôpital universitaire au Laos en septembre 2022 (Figure 12).

Figure 12. Evolution du projet TSARA depuis sa création en 2018.



GRAM : Global Research on Antimicrobial Resistance ; MDG : Madagascar

Le projet TSARA IV à Madagascar est actuellement mis en pause compte tenu de la politique sanitaire malgache ne permettant pas pour le moment la possibilité de débuter les inclusions, malgré les autorisations réglementaires et le financement obtenu pour la poursuite de l'étude dans les 10 sites participants.

Avant de proposer l'instauration de la surveillance TSARA, nous avons au préalable fait un état des lieux du terrain, afin d'en dégager les forces et les faiblesses relatives à l'implémentation et d'identifier les opportunités pour améliorer l'efficacité et la durabilité ainsi que les menaces qui peuvent entraver ce système (Tableau 7).

Tableau 7. Analyse Menaces, Opportunités, Forces et Faiblesses (MOFF<sup>2</sup>) de la mise en œuvre d'un système de surveillance clinico-biologique à Madagascar et au Laos

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sites sentinelles déjà impliqués dans GLASS-AMR</li> <li>Soutien de la Fondation Mérieux</li> <li>Réseau de laboratoires RESAMAD actuellement en place (82) (Madagascar)</li> <li>Identification de praticiens très motivés et désireux de travailler sur l'antibiorésistance et la prévention et le contrôle des infections</li> <li>Présence de plusieurs sociétés savantes (maladies infectieuses, pédiatrie, biologie médicale) à Madagascar</li> <li>Existence de plans d'action nationaux contre la résistance aux antibiotiques à Madagascar (59) et au Laos (60).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peu de connaissances sur l'épidémiologie locale de la résistance aux antibiotiques</li> <li>Antibiogrammes non réalisés quotidiennement</li> <li>Manque de visibilité sur la prescription d'antibiotiques et son efficacité</li> <li>Mise en œuvre réalisable uniquement dans des laboratoires renforcés</li> <li>Existence de cliniciens peu motivés pour modifier leurs pratiques</li> </ul>
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilisation importante d'antibiotiques de large spectre</li> <li>Recommandations d'antibiotiques existantes mais non adaptées aux profils de résistance locaux (83–85)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mise en œuvre difficile</li> <li>Données manquantes substantielles</li> <li>Formation du personnel</li> <li>Financement</li> <li>Instabilité politique</li> <li>Appui technique et financiers multiples</li> <li>Diversité des référentiels de laboratoires (EUCAST<sup>3</sup>, CLSI<sup>4</sup>) (Laos)</li> </ul>

<sup>2</sup> MOFF : traduction de l'anglais de l'analyse SWOT : Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats

<sup>3</sup> European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing ; le comité européen des tests de sensibilité aux antibiotiques est un comité scientifique chargé de définir des lignes directrices pour les tests de sensibilité aux antibiotiques au laboratoire.

<sup>4</sup> Clinical and Laboratory Standards Institute ; L'institut des normes cliniques et de laboratoire est une organisation à but non lucratif d'élaboration de normes et de lignes directrices, notamment sur les tests de sensibilité aux antibiotiques au laboratoire

### 3.1.2. Méthodologie du système de surveillance TSARA

La méthodologie du système de surveillance clinico-biologique TSARA a fait l'objet d'une publication scientifique sous forme de protocole dans le journal *BMJ Open* en Mars 2024 (53)(Annexe 3).

Elias C, Raad M, Rasoanandrasana S, Raherinandrasana AH, Andriananja V, Raberahona M, Moore CE, Randria M, Raskine L, Vanhems P, Babin FX. Implementation of an antibiotic resistance surveillance tool in Madagascar, the TSARA project: a prospective, observational, multicentre, hospital-based study protocol. *BMJ Open*. 2024 Mar 19;14(3):e078504. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078504. PMID: 38508637; PMCID: PMC10953040.

#### 3.1.2.1. Hypothèse et justification des choix méthodologiques

Comme décrit dans l'introduction, lutter contre la résistance aux antibiotiques en particulier dans les établissements de santé constitue un défi. Les programmes de bon usage des antibiotiques, mis en place dans les hôpitaux, sont l'une des composantes essentielles des plans d'action nationaux de la résistance aux antibiotiques. Il a été démontré qu'ils réduisaient considérablement la résistance aux antibiotiques, en particulier dans les PRFI comme Madagascar ou au Laos (86). Dans le cadre d'un programme de bon usage des antibiotiques, la surveillance de la résistance aux antibiotiques fournit des informations essentielles nécessaires pour guider la pratique médicale. Nous avons développé un outil de surveillance de la résistance aux antibiotiques appelé TSARA avec le soutien de la Fondation Mérieux, dans le but de combiner les données cliniques avec les données de surveillance de laboratoire afin de mieux comprendre l'étendue et les effets de la résistance aux antibiotiques à Madagascar et au Laos, où aucun outil de surveillance n'est actuellement mis en œuvre suivant cette méthodologie.

Nous avons posé l'hypothèse que la mise en place d'un système de surveillance de la résistance aux antibiotiques associant les données microbiologiques de laboratoire aux données cliniques, dans le cadre d'un programme de bon usage des antibiotiques à l'hôpital permettra de collecter des données clinico-biologiques afin d'orienter des actions sur l'usage des antibiotiques et le recours aux tests microbiologiques dans le but ultime d'optimiser la prescription antibiotique et réduire le fardeau de l'antibiorésistance dans les PRFI.

L'un des bénéfices les plus importants de la surveillance de la résistance aux antibiotiques était d'obtenir une méthode de collecte de données représentative, standardisée, comparable et valide. Les données obtenues auprès des laboratoires et des services cliniques permettront d'optimiser la prise en charge des patients en adaptant les recommandations selon le type de patient et le type d'infection, en tenant compte des agents pathogènes circulants et des niveaux de résistance locaux.

L'objectif principal de TSARA était d'instituer une approche systématique de la collecte de données microbiologiques et des données cliniques pour guider la prise de décision clinique et assurer des soins de qualité et la sécurité des patients grâce à une antibiothérapie optimale.

Les objectifs secondaires de TSARA étaient :

- De décrire et comprendre le profil des prescriptions antibiotiques (quantité, qualité et spectre, concordance avec les résultats bactériologiques) ;
- De décrire l'écologie locale bactérienne et les profils de résistance locaux ;
- D'étudier le fardeau lié à l'antibiorésistance ;

- De fournir des données pour l'évaluation de la qualité du laboratoire et identifier les pistes d'amélioration.

### **3.1.2.2. Population cible**

La population de l'étude comprenait tous les patients (adultes et enfants) hospitalisés arrivant à l'hôpital, chez lesquels des échantillons bactériens ont été prélevés et envoyés au laboratoire de microbiologie.

### **3.1.2.3. Design**

TSARA est un outil de surveillance clinico-biologique reposant sur un design observationnel, longitudinal, prospectif visant à collecter des données microbiologiques et cliniques des patients hospitalisés ayant bénéficié d'un prélèvement bactériologique dans l'un des établissements participant au projet. Le recrutement des cas s'effectuait au niveau du laboratoire de microbiologie.

### **3.1.2.4. Critères de jugement**

Les critères de jugement ont été catégorisés en trois types : comportementaux, microbiologiques et cliniques. Les critères de jugement comportementaux incluaient les changements dans les pratiques de prescription des prescripteurs et la conformité aux protocoles de bon usage des antibiotiques. Dans le cadre du projet TSARA, nous avons considéré qu'une prescription d'antibiotique adaptée était un critère de jugement comportemental, défini comme suit :

- Une prescription d'un traitement antibiotique conforme aux recommandations nationales de bon usage des antibiotiques, ou
- Une prescription d'un traitement antibiotique tenant compte des résultats de laboratoire, y compris les résultats de l'antibiogramme.

Les critères de jugement microbiologiques incluaient une description des bactéries isolées par culture, les taux de résistance bactérienne ainsi que le délai entre la collecte de l'échantillon et la communication des résultats de laboratoire au prescripteur (en jours et heures).

Les critères de jugement cliniques incluaient la mortalité, définie comme le décès survenant pendant le séjour hospitalier du patient, ainsi que la durée du séjour, définie comme le délai entre la date d'admission et la date de sortie de l'hôpital.

### **3.1.2.5. Contexte et capacité des laboratoires**

A Madagascar, tous les laboratoires participant au projet TSARA faisaient partie du réseau national des laboratoires malgaches nommé RESAMAD. Au Laos, l'établissement choisi (hôpital Setthathirath) correspondait à l'un des sites où le laboratoire de microbiologie était appuyé par la Fondation Mérieux à travers le projet du Fleming Fund. La description de l'infrastructure de chaque hôpital inclus dans le projet TSARA est présentée dans le Tableau 8. La Figure 13 cartographie les sites participants à TSARA à Madagascar et au Laos.

Les laboratoires participants à TSARA réalisaient des cultures et antibiogrammes en routine, et avaient la capacité d'effectuer une confirmation phénotypique de la présence de résistance bactérienne. Pour participer au projet TSARA, les laboratoires devaient satisfaire aux exigences minimales de qualité interne et participer à un programme d'évaluation externe de la qualité. Les laboratoires disposaient également de l'infrastructure, des équipements, des fournitures et des ressources nécessaires pour réaliser les antibiogrammes conformément aux normes EUCAST. La communication des résultats aux cliniciens était assurée par des techniciens qualifiés et formés, supervisés par des microbiologistes cliniques. La Fondation Mérieux assurait des formations régulières au personnel des laboratoires et soutenait l'achat de consommables (c.-à-d., boîtes de Pétri, disques antibiotiques) et de réactifs.

#### **3.1.2.6. Critères d'inclusion**

Étaient inclus, l'ensemble des prélèvements bactériologiques positifs ou négatifs des patients hospitalisés dans l'un des établissements participants.

#### **3.1.2.7. Critères de non-inclusion**

Étaient exclus du projet TSARA :

- Tous les prélèvements non bactériologiques (virologiques, fongiques, parasitaires)
- Tous les prélèvements des patients non hospitalisés > 24h (urgences, consultation, hospitalisation ambulatoire)
- Tous les prélèvements environnementaux (eau, air, surfaces, dispositifs médicaux)
- Tous les prélèvements post-mortem
- Tous les prélèvements déclarés comme contaminés
- Tous les prélèvements dont la culture a été impossible
- Tous les prélèvements ayant subi une non-conformité de laboratoire
- Tous les patients ou tuteurs légaux pour laquelle une information ne peut leur être délivrée
- Tous les patients présentant des troubles cognitifs sévères
- Tous les patients n'ayant pas une compréhension correcte de la langue du pays concerné

#### **3.1.2.8. Durée de suivi**

Les participants ont été suivis pendant leur séjour à l'hôpital jusqu'à leur sortie ou leur décès survenu au cours du séjour. Des informations sur leur état vital (sorti vivant, décédé, moribond ou transféré dans un autre hôpital) ont été collectées.

#### **3.1.2.9. Implication des patients et de la population**

Les patients et la population générale n'ont pas été impliqués dans la conception de cette étude.

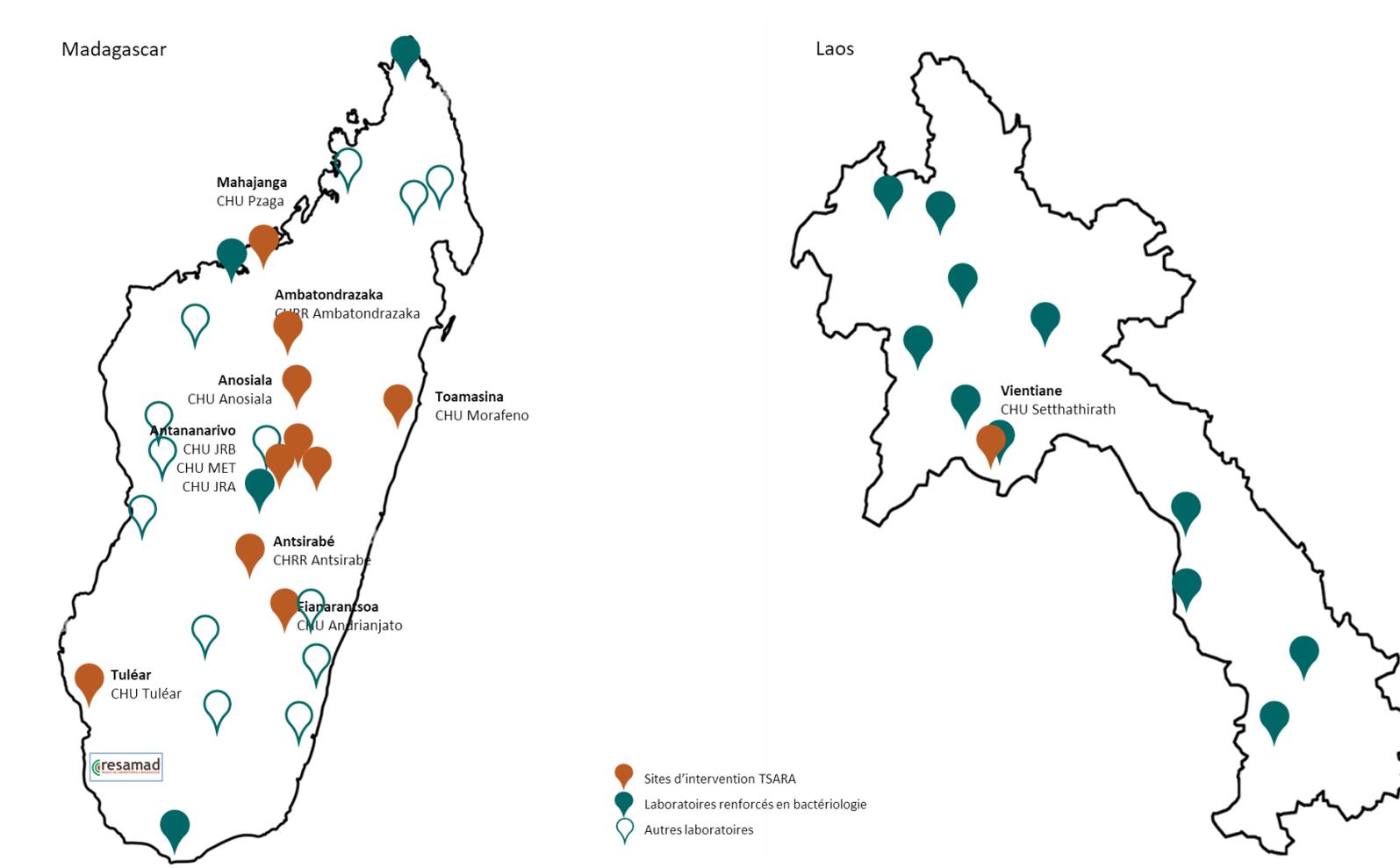
**Tableau 8.** Description des sites participants à TSARA, Laos et Madagascar, 2023

	Madagascar										Laos
<b>Nom de l'hôpital</b>	CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona (JRA)	CHU Joseph Raseta Befalatanana (JRB)	CHU Mère-Enfant Tsaralalana (MET)	CHU Ambohimandra	CHU Anosiala	CHRR Antsirabe	CHU Andrianjato	CHU Pzaga	CHU Morafeno	CHU Toliary	CHU Setthathirath
<b>Ville</b>	Antananarivo	Antananarivo	Antananarivo	Antananarivo	Anosiala	Antsirabe	Fianarantsoa	Mahajanga	Toamasina	Toliary	Vientiane
<b>Type d'hôpital<sup>5</sup></b>	Tertiaire	Tertiaire	Tertiaire	Tertiaire	Tertiaire	Secondaire	Tertiaire	Tertiaire	Tertiaire	Tertiaire	Tertiaire
<b>Catégorie de l'hôpital</b>	Universitaire	Universitaire	Universitaire	Universitaire	Universitaire	Régional	Universitaire	Universitaire	Universitaire	Universitaire	Universitaire
<b>Taille de l'hôpital (nombre de lits)</b>	595 lits	450 lits	200 lits	44 lits	180 lits	70 lits	120 lits	303 lits	120 lits	40 lits	220 lits
<b>Statut de l'hôpital</b>	Public										
<b>Type de population</b>	Adulte	Adulte	Pédiatrie	Adulte & Pédiatrie	Adulte						
<b>Présence d'une unité de soins critiques</b>	Oui										
<b>Laboratoire renforcé en bactériologie</b>	Oui										
<b>Méthode de réalisation des antibiogrammes</b>	Diffusion en milieu gélosé (EUCAST version 2021)	Diffusion en milieu gélosé (protocole NCLE, EUCAST + CLSI)									
<b>Existence de recommandations locales de bon usage des antibiotiques</b>	Non										

CHRR : Centre Hospitalier de Référence Régionale ; CHU : Centre Hospitalier Universitaire ; CLSI : Clinical & Laboratory Standards Institute ; EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing ; NCLE : National Center for Laboratory and Epidemiology

<sup>5</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2018.01>

Figure 13. Cartographie des sites participant à TSARA à Madagascar et au Laos, 2023



CHU : Centre Hospitalier Universtaire ; JRA : Joseph Ravoahangy Andrianavalona ; JRB : Joseph Raseta Befalatanana ; MET : Mère-Enfant Tsaralalana ; TSARA : Technique de Surveillance Actualisée de la résistance aux antibiotiques

### 3.1.2.10. Modalités de recrutement et faisabilité

La collecte des données a été faite par des enquêteurs préalablement formés (médecins, microbiologistes, internes en médecine ou biologie ou attaché/infirmière de recherche clinique) via des tablettes dédiées à ce projet et distribuées par la Fondation Mérieux. Une formation a été dispensée en amont du début des inclusions par l'investigateur principal de l'étude, ou à défaut par le méthodologiste du projet. Une vidéo Youtube a également été réalisée à destination des enquêteurs (<https://www.youtube.com/watch?v=VwWNTnkoJY>). L'enquêteur consultait quotidiennement, ou à défaut, le plus fréquemment possible les prélèvements bactériologiques réceptionnés au laboratoire. Un nouveau prélèvement éligible correspondait à une nouvelle inclusion dans le projet TSARA.

Un premier questionnaire microbiologique était à renseigner par l'enquêteur auprès du laboratoire de microbiologie, à partir des comptes rendus de laboratoire (Tableaux 9, 9a). L'enquêteur allait ensuite à la rencontre du patient prélevé. En présence du patient prélevé, l'enquêteur débutait par contrôler l'identité de ce dernier et sa bonne affiliation au prélèvement bactériologique. Après le contrôle de l'identité, l'enquêteur se présentait, et informait le patient du projet TSARA.

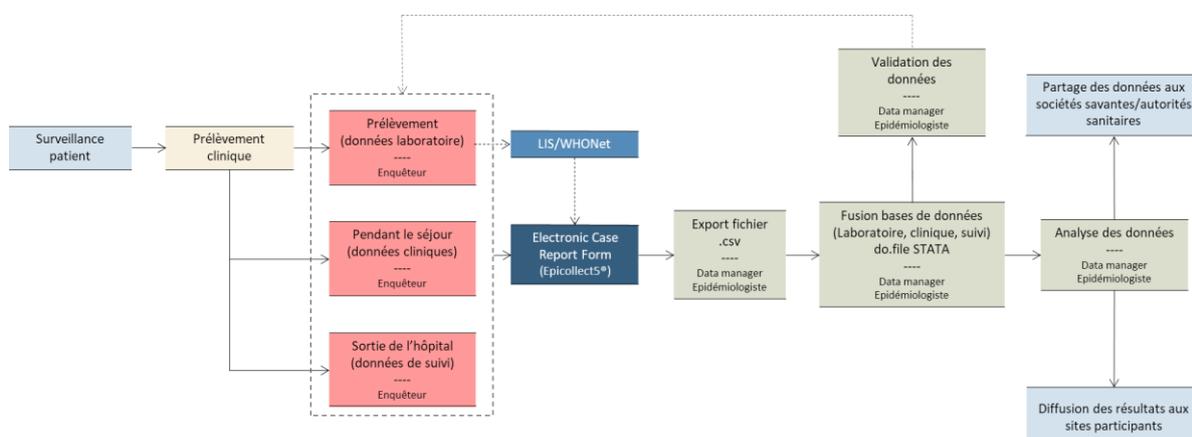
Si le patient n'émettait pas de non-opposition à participer au projet TSARA, l'enquêteur poursuivait par le remplissage d'un second questionnaire recueillant des informations démographiques, cliniques, épidémiologiques comprenant notamment des données de prescription antibiotique (Tableaux 10, 10a, 10b, 10c, 10d). L'enquêteur pouvait interroger le patient selon la grille d'entretien pour compléter des informations non disponibles à partir des dossiers médicaux ou des pancartes présentes dans le service de soins.

Un troisième questionnaire était rempli pour renseigner les données de suivi (Tableaux 11, 11a). Les données étaient directement saisies et enregistrées sur des tablettes numériques.

Les données recueillies à partir de TSARA répondaient aussi aux critères et sont liées au projet GRAM (Global Research on Antimicrobial Resistance) de l'université d'Oxford qui a pour vocation d'estimer le fardeau mondial de l'antibiorésistance (10,87).

La Figure 14 résume les différentes étapes du projet TSARA de l'inclusion jusqu'à la dissémination des données. La saisie des données était effectuée sur un formulaire électronique de la plateforme Epicollect5 (<https://five.epicollect.net/>).

Figure 14. Différentes étapes du projet TSARA



LIS : Laboratory Information System (Système informatisé de laboratoire)

**Tableau 9.** Formulaire des données microbiologiques TSARA

Variable	Nom du champ	Type de données	Format	Description
Identifiant	id	Alpha-numérique	AAA-BBBB- _ _ _ _	Identifiant unique
Hôpital où a été effectué le prélèvement	id_hosp	Liste de choix unique	<u>Madagascar</u> CHU JRB, CHU JRA, CHU MET, CHRR ANTSIRABE, CHU ANOSIALA, CHU MORAFENO, CHU PZAGA, CHU FIANARANTSOA, CHRR AMBATONDRAZAKA, CHU TULEAR  <u>Laos</u> Hôpital Setthathirath	Hôpital où a été effectué le prélèvement bactériologique (hôpital d'inclusion)
Numéro d'identification du patient	id_pat	Numérique	_____	Numéro d'inclusion du patient
Date du prélèvement	dt_pvt	Date	JJ/MM/YYYY	Date du prélèvement
Date de réception du prélèvement au laboratoire	dt_rec_pvt	Date	JJ/MM/YYYY	Date de réception du prélèvement au laboratoire
Date de compte-rendu bactériologique	dt_cr_pvt	Date	JJ/MM/YYYY	Date de rendu du résultat au patient ou médecin prescripteur
Type de prélèvement	pvt_type	Liste de choix unique	Hémoculture, Dispositif intravasculaire, Liquide d'ascite, Liquide céphalorachidien, Liquide articulaire, Prélèvement respiratoire, Prélèvement profond, Prélèvement génital, Urine, Prélèvement du nouveau-né et placenta, Pus superficiel, Pus profond, Coproculture (hors dépistage), Autre prélèvement, Inconnu	Type de prélèvement réalisé
Culture positive	culture	Liste de choix unique	Oui/Non	Identification d'un micro-organisme sur la culture
Si oui, micro-organisme identifié	bact	Liste de choix unique	Tableau 10a	Identification du micro-organisme sur le prélèvement
Acide nalidixique	acide_nalidixique	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Acide fusidique	acide_fusidique	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé

Amikacine	amikacine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Amoxicilline	amoxicilline	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Amoxicilline-Acide clavulanique	amoxicilline_clav	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Ampicilline	ampicilline	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Ampicilline-Sulbactam	ampicilline_sulbactam	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Azithromycine	azithromycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Aztréonam	aztreonam	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Cefadroxil	cefadroxil	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Cefalexine	cefalexine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Cefalotine	cefalotine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Cefamandole	cefamandole	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Cefazoline	cefazoline	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Cefepime	cefepime	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Cefixime	cefixime	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Cefotaxime	cefotaxime	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Cefoxitine	cefoxitine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Cefpodoxime	cefpodoxime	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Ceftazidime	ceftazidime	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Ceftriaxone	ceftriaxone	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Cefuroxime	cefuroxime	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Chloramphénicol	chloramphenicol	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Chlortetracycline	chlortetracycline	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Ciprofloxacine	ciprofloxacine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Clarithromycine	clarithromycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Clindamycine	clindamycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Cloxacilline	cloxacilline	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Colistine	colistine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Daptomycine	daptomycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Doxycycline	doxycycline	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé

Ertapénème	ertapeneme	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Erythromycine	erythromycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Fosfomycine	fosfomycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Gentamicine	gentamicine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Imipénème	imipeneme	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Josamycine	josamycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Levofloxacine	levofloxacine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Lincomycine	lincomycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Linézolide	linezolide	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Meropénème	meropeneme	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Métronidazole	metronidazole	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Midécamycine	midecamycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Minocycline	minocycline	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Moxifloxacine	moxifloxacine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Néomycine	neomycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Nétilmycine	netilmycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Nifuroxazide	nifuroxazide	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Nitrofurantoïne	nitrofurantoine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Norfloxacine	norfloxacine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Ofloxacine	ofloxacine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Oxacilline	oxacilline	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Pefloxacine	pefloxacine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Piperacilline	piperacilline	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Piperacilline-Tazobactam	piperacilline_tazo	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Pivmecillinam	pivmecillinam	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Polymyxine	polymyxine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Pristinamycine	pristinamycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Rifampicine	rifampicine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Spectinomycine	spectinomycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé

Streptomycine	streptomycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Sulfaméthoxazole	sulfamethoxazole	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Tedizolide	tedizolide	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Teicoplanine	teicoplanine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Telithromycine	telithromycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Temocilline	temocilline	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Ticarcilline	ticarcilline	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Ticarcilline-Acide clavulanique	ticarcilline_clav	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Tigécycline	tigecycline	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Tobramycine	tobramycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé
Vancomycine	vancomycine	Liste de choix unique	S, I, R, NR	Sensibilité ou résistance de l'antibiotique testé

CHU : Centre hospitalier Unviersitaire ; S : Sensible ; I : Intermédiaire ; R : Résistant ; NR : Non renseigné

Tableau 9a. Liste des bactéries

<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Acinetobacter spp</i>
<i>Burkholderia pseudomallei</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Citrobacter spp</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Enterobacter gergoviae</i>
<i>Enterobacter spp</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Enterococcus spp</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Hafnia alvei</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella spp</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Morganella morgannii</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Pasteurella spp</i>
<i>Pontoea spp</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus spp</i>
<i>Providencia spp</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Salmonella spp</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Serratia spp</i>
<i>Staphylococcus coagulase-negative</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> (B)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (A)
Autre

**Tableau 10.** Formulaire des données cliniques TSARA

Variable	Nom du champ	Type de données	Format	Description
Identifiant	id	Alpha-numérique	AAA-BBBB- _ _ _ _	Identifiant unique
Date de visite en salle	dt_visite	Date	JJ/MM/YYYY	Date de visite du patient ou clinicien en service clinique
Sexe	sexe	Choix unique	Homme, Femme	Sexe du patient
Date de naissance	dt_naiss	Date	JJ/MM/YYYY	Date de naissance du patient
Age	age	Numérique	_ _ _	Age du patient à l'admission à l'hôpital en années
Taille	taille	Numérique	_ _ _	Taille du patient (cm) à l'admission
Poids	poids	Numérique	_ _ _	Poids du patient (kg) à l'admission
Statut à la naissance	statut_naiss	Liste de choix unique	Prématuré, Né à terme	Statut prématuré à la naissance de l'enfant
Résidence du patient	lieu_resid	Liste de choix unique	Urbain, Rural	Lieu de résidence principale du patient à l'admission
Région de résidence du patient	reg_resid	Liste de choix unique	Tableau 11a	Région de résidence principale du patient à l'admission
Date d'admission à l'hôpital	dt_adm_hosp	Date	JJ/MM/YYYY	Date d'entrée à l'hôpital (participant à TSARA)
Provenance du patient	provenance	Liste de choix unique	Domicile, Transfert autre hôpital, Inconnu	Provenance du patient avant l'admission à l'hôpital
Diagnostic à l'admission	diag_adm	Liste de choix unique	Infectieux, Non infectieux, Inconnu	Diagnostic du patient à l'admission à l'hôpital
Type de service	type_service	Liste de choix unique	Médecine, Chirurgie, Réanimation, Gynéco-Obstétrique, Pédiatrie, Autre	Type de service où a été effectué le prélèvement
Fréquence respiratoire (battement par minute)	freq_resp	Numérique	_ _ _	Fréquence respiratoire du patient à l'admission
Fréquence cardiaque (battement par minute)	freq_card	Numérique	_ _ _	Fréquence cardiaque du patient à l'admission
Tension artérielle systolique (mmHg)	pa_sys	Numérique	_ _ _	Tension artérielle systolique à l'admission
Trouble de la conscience	conscience	Liste de choix unique	Oui/Non	Présence de troubles de la conscience à l'admission
Voie veineuse périphérique (VVP)	vvp	Liste de choix unique	Oui/Non	Pose d'une VVP entre l'admission et le prélèvement
Voie veineuse centrale (VVC)	vvc	Liste de choix unique	Oui/Non	Pose d'une VVC entre l'admission et le prélèvement

Sondage urinaire	sonde_uro	Liste de choix unique	Oui/Non	Pose d'une sonde urinaire entre l'admission et le prélèvement
Intubation oro-trachéale	intubation	Liste de choix unique	Oui/Non	Intubation réalisée entre l'admission et le prélèvement
Motif du prélèvement	motif_pvt	Liste de choix multiples	Tableau 11b	Motif du prélèvement
Date d'apparition des symptômes	dt_symp	Date	JJ/MM/YYYY	Date d'apparition des premiers symptômes ayant motivé le prélèvement
Antécédent d'antibiotiques dans les 3 mois avant l'admission	atcd_atb	Liste de choix unique	Oui/Non	Prise d'antibiotiques dans les 3 mois avant l'admission à l'hôpital
Si oui, préciser les antibiotiques	type_atcd_atb	Liste de choix multiples	Tableau 11c	Si oui, préciser le type d'antibiotiques
Antibiothérapie au cours du séjour avant prélèvement	atb_hosp	Liste de choix unique	Oui/Non	Traitement antibiotique prescrit entre l'admission à l'hôpital et le prélèvement
Si oui, préciser les antibiotiques	type_atb_hosp	Liste de choix multiples	Tableau 11c	Si oui, préciser le type d'antibiotiques
Antibiothérapie après réception de l'antibiogramme	atb_post_atbg	Liste de choix unique	Oui/Non	Traitement antibiotique prescrit après réception de l'antibiogramme
Si oui, préciser les antibiotiques	type_atb_post_atbg	Liste de choix multiples	Tableau 11c	Si oui, préciser le type d'antibiotiques
Antécédent d'hospitalisation dans les 6 mois précédent l'hospitalisation	atcd_hosp	Liste de choix unique	Oui/Non	Antécédent d'hospitalisation dans les 6 mois précédent l'hospitalisation
Antécédent de chirurgie dans les 6 mois précédent l'hospitalisation	atcd_chir	Liste de choix unique	Oui/Non	Antécédent chirurgie dans les 6 mois précédent l'hospitalisation
Comorbidités	comorbidites	Liste de choix multiples	Tableau 11d	Présence de comorbidités cliniques à l'admission
Autres comorbidités	autre_comorbidite	Texte libre		Autres comorbidités

**Tableau 10a.** Régions de Madagascar et du Laos

Régions de Madagascar	Régions du Laos
Analamanga	Attapeu
Diana	Bokeo
Itasy	Bolikhamxai
Sava	Champassak
Vakinankaratra	Houaphanh
Bongolava	Khammouane
Sofia	Luang Namtha
Boeny	Luang Prabang
Betsiboka	Oudomxay
Melaky	Phongsaly
Alaotra mangoro	Salavan
Atsinanana	Savannkhet
Anala-jirofo	Vientiane province
Amoron'ny mania	Vientiane prefecture
Haute mahatsiatra	Xaignabouli
Vatovavy fito vinany	Sekong
Atsimo Atsinanana	Xaisomboun
Ihorombe	Xieng Khouang
Menabe	
Atsimo andrefana	
Androy	
Anosy	

**Tableau 10b.** Liste des motifs de prélèvement microbiologique

Motif du prélèvement
Syndrome méningé
Symptômes respiratoires (ex : toux, essoufflement...)
Hyperthermie ou hypothermie, vérifiée par thermomètre
Perturbation d'un examen radiologique (ex : opacité pulmonaire sur radiographie)
Perturbation d'un examen biologique (ex : neutropénie, hyperleucocytose...)
Erythème, œdème ou écoulement purulent autour d'un cathéter
Désunion des sutures, érythème, œdème ou écoulement purulent autour d'un site opératoire
Tuméfaction, collection, abcès
Écoulement génital
Ictère, décoloration des selles ou douleur en hypochondre droit
Douleur, œdème, érythème ou douleurs ORL ou maxillo-faciales, surdité
Brûlures mictionnelles ou colorations anormales des urines
Altération de l'état général
Inconnu

**Tableau 10c. Liste des antibiotiques prescrits**

<b>Molécules antibiotiques</b>		
Acide fusidique	Erythromycine	Sulfaméthizol
Acide nalidixique	Fluméquine	Sulfaméthoxazole + Triméthoprime
Acide pipémidique	Fosfomycine	Tedizolid
Amikacine	Fosfomycine trométamol	Teicoplanine
Amoxicilline	Gentamicine	Télithromycine
Amoxicilline + Acide clavulanique	Hydroxyquinoléine	Témocilline
Ampicilline	Imipénem + Cilastatine	Tétracycline
Ampicilline + Sulbactam	Josamycine	Thiamphénicol
Azithromycine	Kanamycine	Ticarcilline
Aztréonam	Lévofloxacine	Ticarcilline + Acide clavulanique
Benzathine benzylpenicilline	Lincomycine	Tigécycline
Benzathine phenoxyethylpenicilline	Linézolide	Tobramycine
Céfaclor	Loméfloxacine	Triméthoprime
Céfadroxil	Lymécycline	Vancomycine
Céfalexine	Méropénème	
Céfalotine	Méthylénecycline	
Céfamandole	Métronidazole	
Céfazoline	Midécamycine	
Céfépime	Minocycline	
Céfixime	Moxifloxacine	
Céfodiam hexétil	Mupirocine	
Céfotaxime	Neomycine	
Céfoxitine	Nétilmycine	
Cefpirome	Nifuroxazide	
Cefpodoxime proxétil	Nitrofurantoïne	
Céfradine	Norfloxacine	
Ceftazidime	Ofloxacine	
Ceftriaxone	Oxacilline	
Céfuroxime	Péfloxacine	
Chloramphenicol	Pénicilline G	
Chlortétracycline	Pénicilline V	
Ciprofloxacine	Pipéracilline	
Clarithromycine	Pipéracilline + Tazobactam	
Clindamycine	Pivmécillinam	
Cloxacilline	Polymyxine	
Colistine	Pristinamycine	
Cotrimoxazole	Rifampicine	
Daptomycine	Roxithromycine	
Doxycycline	Spectinomycine	
Enoxacine	Spiramycine	
Ertapénem	Streptomycine	

Tableau 10d. Liste des comorbidités

---

<b>Comorbidités</b>
Maladies infectieuses chroniques
Cancer
Maladies du système sanguin
Maladies du système immunitaire
Maladies métaboliques
Troubles mentaux ou du comportement
Troubles du sommeil
Troubles neurologiques
Troubles ophtalmologiques
Maladies Oto-Rhino-Laryngologiques
Troubles cardiovasculaires
Troubles respiratoires
Troubles digestifs
Maladie de la peau
Troubles musculo-squelettiques

**Tableau 11.** Formulaire des données de suivi TSARA

<b>Variable</b>	<b>Nom du champ</b>	<b>Type de données</b>	<b>Format</b>	<b>Description</b>
Identifiant	id	Alpha-numérique	AAA-BBBB- ____	Identifiant unique
Date de sortie de l'hôpital	dt_fin_hosp	Date	JJ/MM/YYYY	Date de fin du séjour à l'hôpital
Diagnostic de sortie	diag_hosp	Liste de choix unique	Tableau 12a	
Statut patient à la sortie d'hospitalisation	sortie_hosp	Liste de choix unique	Retour à domicile, Décédé, Transfert dans un autre hôpital	Statut du patient à la fin du séjour d'hospitalisation

**Tableau 11a.** Liste des diagnostics de sortie

---

<b>Diagnostic</b>
Maladies infectieuses chroniques
Infection aigue
Cancer
Maladies du système sanguin
Maladies du système immunitaire
Maladies métaboliques
Troubles mentaux ou du comportement
Troubles du sommeil
Troubles neurologiques
Troubles ophtalmologiques
Maladies Oto-Rhino-Laryngologiques
Troubles cardiovasculaires
Troubles respiratoires
Troubles digestifs
Maladie de la peau
Troubles musculo-squelettiques

---

### 3.1.2.11. Aspects statistiques

#### Nombre de sujets nécessaires

Le projet TSARA est une surveillance et s'inscrivait dans le cadre du soin courant des patients hospitalisés. Il n'y avait pas de calcul de nombre de sujets nécessaires prévu *a priori*. Les analyses statistiques ont été adaptées *a posteriori* selon l'effectif total des inclusions durant la période du projet et la puissance nécessaire pour obtenir des résultats valides en fonction de l'objectif souhaité.

#### Description des méthodes statistiques

Une validation des données était effectuée par un contrôle qualité permettant de mettre en évidence les données aberrantes et incohérentes sous forme de tests de cohérence (e.g. remplissage des critères d'inclusion, date d'admission à l'hôpital postérieure à la date d'admission dans le service, date de décès antérieure à la date d'apparition des symptômes). Des tableaux récapitulatifs descriptifs avec les effectifs et les fréquences ont été dressés. De même, des représentations visuelles des variables en question ont été réalisées afin de détecter des valeurs irrégulières ou manquantes. Toute modification des données a été documentée et enregistrée distinctement de la base de données brute. Les variables recodées ont été également renseignées (e.g. catégories d'âge). Un diagramme de flux a été élaboré afin de décrire le nombre de patients éligibles, inclus et exclus.

Une analyse descriptive de l'ensemble de la population à « baseline » était entreprise afin d'identifier les caractéristiques de base de la population incluse dans l'étude (au niveau des prélèvements, bactéries et patients). Les variables qualitatives étaient rapportées sous forme de fréquences et de pourcentages rapportés à l'effectif total. Les variables quantitatives étaient décrites à l'aide de la moyenne et l'écart-type si la distribution est normale, ou à l'aide de la médiane et l'intervalle interquartile dans le cas d'une distribution ne suivant pas la loi normale. L'étendue avec le minimum et maximum des valeurs étaient renseignées. Pour chaque variable, la proportion de valeurs manquantes était indiquée. Des analyses stratifiées pouvaient être effectuées pour présenter les résultats selon les établissements, les services, la nature des prélèvements et les germes d'intérêts (notamment selon les espèces, familles, et Gram +/Gram-).

Une analyse univariée puis multivariée par un modèle de régression logistique était effectuée pour présenter les associations entre le critère de jugement et les autres variables. La valeur de p de chaque test était communiquée. Seules les variables ayant une p value inférieure à 0,2 étaient retenues pour effectuer les analyses multivariées. En plus de la présentation des analyses multivariées, le modèle multivarié le plus parcimonieux était exposé après une sélection descendante des seules variables ayant une p value inférieure à 0,05. Des analyses stratifiées étaient menées pour identifier les facteurs de confusion potentiels (comparaison des Odds-Ratios brut et ajusté) et des facteurs d'interaction (test d'homogénéité de Wald). Ces analyses étaient réalisées en appliquant le test du Chi<sub>2</sub> ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives, le test de Student ou le test de Mann-Whitney (selon la nature de la variable ou la taille de l'échantillon) pour les variables quantitatives. Un degré de significativité p inférieur à 0,05 était considéré comme statistiquement significatif.

#### Données manquantes et valeurs aberrantes

Les données manquantes étaient documentées individuellement. En cas de multiples données manquantes ou si un biais est suspecté dans les données manquantes sur les variables d'intérêt, des méthodes d'imputation multiple pouvaient être utilisées au niveau de l'étude pour remplacer les

valeurs manquantes. L'imputation pouvait être effectuée si la proportion de données manquantes ne dépasse pas 20 %. Si cette proportion était dépassée, la variable était retirée de l'analyse statistique. Une analyse de sensibilité pouvait être réalisée pour comparer la base de données brute (incluant les données manquantes) avec les données imputées. Les valeurs aberrantes ont été limitées grâce à une interface d'entrée bloquante, des messages d'alerte et un guide de saisie des données. Cependant, si de nouvelles valeurs aberrantes étaient découvertes après les contrôles de qualité et durant les analyses, elles étaient traitées comme des données manquantes. Les scripts permettant ces corrections pouvaient être communiqués sur demande raisonnable.

### Cahier d'observation

Le cahier d'observation incluait uniquement les données nécessaires à la participation au projet TSARA. Toutes les informations requises par le protocole étaient enregistrées dans des cahiers d'observations pseudonymisés. Les données étaient collectées au fur et à mesure qu'elles étaient obtenues au laboratoire, puis au lit du patient, et enregistrées explicitement dans ces cahiers d'observations. Ces formulaires étaient configurés dans chaque établissement à l'aide de tablettes électroniques équipées des applications Epicollect®, incluant les différents questionnaires du projet TSARA. Un manuel d'instruction a été fourni pour aider les enquêteurs à utiliser cet outil. Les enquêteurs étaient responsables de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies, sous la responsabilité de l'investigateur principal et de la supervision de l'épidémiologiste de l'étude. Ces cahiers d'observations étaient associés à des formulaires désanonymisés, en format papier, contenant les noms et prénoms des patients inclus, ainsi qu'un numéro d'identification commun aux formulaires papier et en ligne. Ces seconds formulaires désanonymisés restaient conservés à l'hôpital et doivent permettre de corriger des données ou de supprimer des données à la demande des patients inclus.

### Gestion des données

Les données collectées issues des trois questionnaires étaient fusionnées puis nettoyées par l'épidémiologiste en charge du projet. Les bases de données électroniques étaient pseudonymisées et protégées par un mot de passe connu uniquement du personnel scientifique. Ces données étaient conservées pendant un minimum de 15 ans après la fin de l'étude.

### Archivage

Le promoteur conservait les documents de l'étude (protocole et annexes, amendements éventuels, formulaires d'information, cahiers d'observations, plan d'analyse statistique et résultats, et le rapport final de l'étude) pendant un minimum de 15 ans. Après cette période, le promoteur était consulté avant toute destruction des données. Les documents et rapports liés à l'étude pouvaient faire l'objet d'audits ou d'inspections par le promoteur et/ou d'autres organismes autorisés. Aucun transfert ou destruction n'était effectué sans le consentement du promoteur. Au terme des 15 ans, le promoteur sera consulté pour la destruction. Tous les documents, données et rapports seront soumis à audit ou inspection.

### Confidentialité

Toutes les données personnelles des participants à l'étude restaient strictement confidentielles. Pour respecter leur vie privée et assurer la confidentialité, toutes les informations sur les participants étaient pseudonymisées pour la préparation de la base de données. Chaque inclusion était codée à

l'aide d'un numéro d'identification composé d'un code pays, d'un code hôpital et de quatre chiffres numériques (e.g. MDG-HJRB-0001).

### **3.1.2.12. Considérations éthiques et réglementaires**

#### Éthique

Dans la perspective de la valorisation des données, l'étude TSARA a fait l'objet d'une soumission au Comité National d'Éthique à Madagascar qui a donné son accord pour la mise en place et la collecte de TSARA III suivant cette méthodologie le 24 janvier 2023 (n°07-MSANP/SG/AGMED/CNPV/CERBM). Au Laos, le projet TSARA a été proposé comme étude pilote sur l'année 2022-2023. Dans ce cadre, TSARA n'a pas fait l'objet d'une soumission en comité d'éthique et s'inscrivait dans le cadre d'une surveillance de routine.

#### Information du patient

Les patients étaient pleinement et clairement informés, en termes compréhensibles, des objectifs de l'étude, de leur non-opposition de participer à l'étude, ou de la possibilité de se retirer à tout moment. Toutes ces informations étaient incluses dans un formulaire d'information remis au patient, et l'accord du patient était recueilli par l'enquêteur et consigné dans le dossier source du patient.

Les informations étaient communiquées oralement en français ou en malgache (Madagascar) ou en Lao (Laos) par les enquêteurs. Un formulaire d'information était également disponible en format papier. Lorsque les conditions le permettaient, si le patient éligible ne parlait ni le français ni le malgache (Madagascar) ou le Lao (Laos), les enquêteurs cherchaient à recruter une tierce personne pour assurer la traduction (un proche du patient ou du personnel hospitalier disponible).

#### Conformité réglementaire

L'étude a été conduite conformément aux lois et règlements en vigueur dans les pays d'intervention.

#### Critères de sortie

Les sujets pouvaient demander à se retirer de TSARA à tout moment, sans explication, pour quelque raison que ce soit. En cas de sortie prématurée, l'enquêteur devait documenter les raisons aussi complètement que possibles.

#### Arrêt de l'étude

La Fondation Mérieux se réservait le droit d'interrompre l'étude à tout moment, si elle estimait que les objectifs n'étaient pas atteints, si le protocole n'était pas respecté dans un ou plusieurs établissements participants, ou en raison d'autres circonstances indépendantes de la volonté de la Fondation Mérieux (par exemple, l'instabilité politique). En cas de résiliation prématurée de l'étude dans l'un des établissements, l'information était transmise par le promoteur aux interlocuteurs locaux.

#### Amendements au protocole

Dans l'éventualité de modifications du protocole existant qui affectent de manière significative la portée ou la qualité scientifique de l'étude, un amendement contenant une description exacte des

modifications et une référence (date et numéro) à la soumission contenant le protocole original était soumis au comité d'éthique pour approbation.

### Diffusion

Les résultats et rapports scientifiques issus de cette étude pouvaient être rendus publics. Cela relèvait de la responsabilité de l'investigateur principal, en accord avec les investigateurs associés. Les résultats étaient rapportés conformément aux recommandations du consortium STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) ([www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org)) et STROBE-AMS (88). Les règles de publication suivaient les recommandations internationales. Les résultats étaient également partagés avec les autorités nationales de santé.

*L'authorship* des articles devait respecter les lignes directrices établies par le Comité International des Éditeurs de Revues Médicales (<https://www.icmje.org>), qui exigent des contributions substantielles à la conception, à la conduite, à l'interprétation et à la rédaction d'une étude épidémiologique.

### **3.1.3. Mise en place de TSARA sur le terrain**

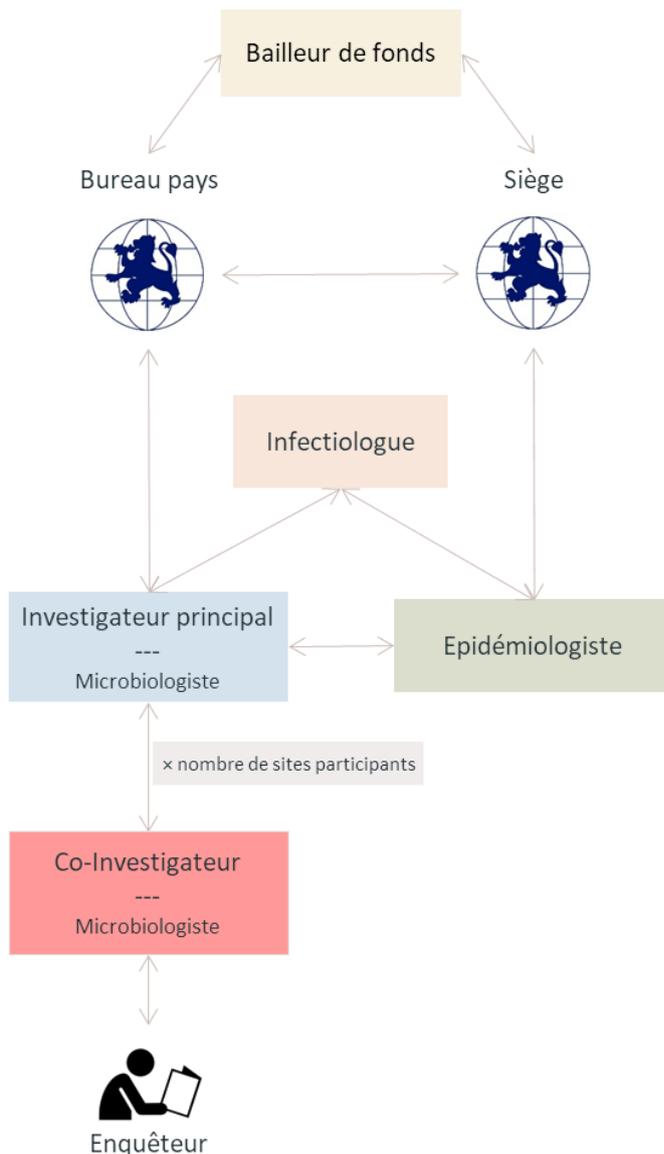
La Figure 15 décrit le schéma fonctionnel de l'organisation de la surveillance TSARA. La Fondation Mérieux était le promoteur de ce système de surveillance clinico-biologique à Madagascar et au Laos. La mise en œuvre de la surveillance reposait sur la nomination d'un investigateur principal TSARA qui jouait le rôle d'investigateur coordonnateur de l'étude, identifié pour orchestrer les actions, la mise en œuvre et superviser l'avancement du projet et des inclusions au sein de chaque établissement. L'investigateur coordonnateur veillait à seconder les co-investigateurs (souvent le microbiologiste responsable du laboratoire des sites participants) au recrutement d'un ou deux enquêteurs par site pour la collecte des données TSARA et était le relais malgache pour le projet TSARA, notamment avec le réseau RESAMAD à Madagascar. L'épidémiologiste (ou méthodologiste) venait en appui dans la conception du protocole de la surveillance, dans la validation et l'analyse statistique des données, en lien étroit avec l'investigateur principal. L'épidémiologiste participait aussi à la valorisation des travaux issus de la surveillance TSARA. Toutes les personnes impliquées dans la surveillance TSARA bénéficiaient d'une fiche de poste avec des missions spécifiques attribuées selon le travail attendu.

A Madagascar, afin de présenter et d'inciter les biologistes à rejoindre le projet TSARA, une réunion de lancement a eu lieu en octobre 2021 (Figure 16) à l'occasion d'un atelier du réseau RESAMAD à Tananarive où la méthodologie et les objectifs de TSARA ont été exposés. Cette réunion a eu lieu en Août 2022 au Laos. La planification de l'étude consistait en quatre phases principales retracées dans la Figure 17 :

- Préparation de TSARA (considérations éthiques et réglementaires, conception de la surveillance et rédaction du protocole, identification des enquêteurs) ;
- Réalisation de la surveillance (collecte des données) ;
- Validation des données, analyse (saisie, nettoyage, stockage) et rapport global des résultats ;
- Diffusion et valorisation des résultats aux hôpitaux participants et au delà par exemple dans des rapports nationaux, des publications scientifiques, lors de conférences scientifiques, et auprès des décideurs.

Afin d'assurer le suivi du projet à Madagascar et au Laos, des réunions mensuelles ont été organisées avec le consortium, composé de microbiologistes, épidémiologistes et infectiologues avec au moins un membre du bureau local de la Fondation Mérieux afin de faire le point sur plusieurs aspects essentiels du projet. Tout d'abord, l'état d'avancement des inclusions était discuté. Ensuite, la validation des données était effectuée, notamment par la correction d'éventuelles incohérences ou anomalies détectées dans le jeu de données. Pour cela, l'épidémiologiste en lien avec l'investigateur coordonnateur prenaient contact avec les enquêteurs pour revoir les dossiers médicaux et, si nécessaire, apporter des modifications au cahier d'observation. Des points traitant des problématiques liées aux ressources humaines, telles que le recrutement des enquêteurs, ainsi que les difficultés rencontrées en matière d'approvisionnement en réactifs ou consommables pour le laboratoire étaient aussi discutés. Enfin, au cours de ces réunions, une discussion autour d'analyses préliminaires pouvait être entreprise, notamment avec l'infectiologue qui apportait un regard clinique pour l'interprétation des résultats.

Figure 15. Schéma fonctionnel de l'organisation de TSARA



**Figure 16.** Photo de la réunion de lancement de TSARA à Madagascar à l'atelier RESAMAD présenté par l'investigatrice principale, Dr Saida Rasoanandrasana, Octobre 2021



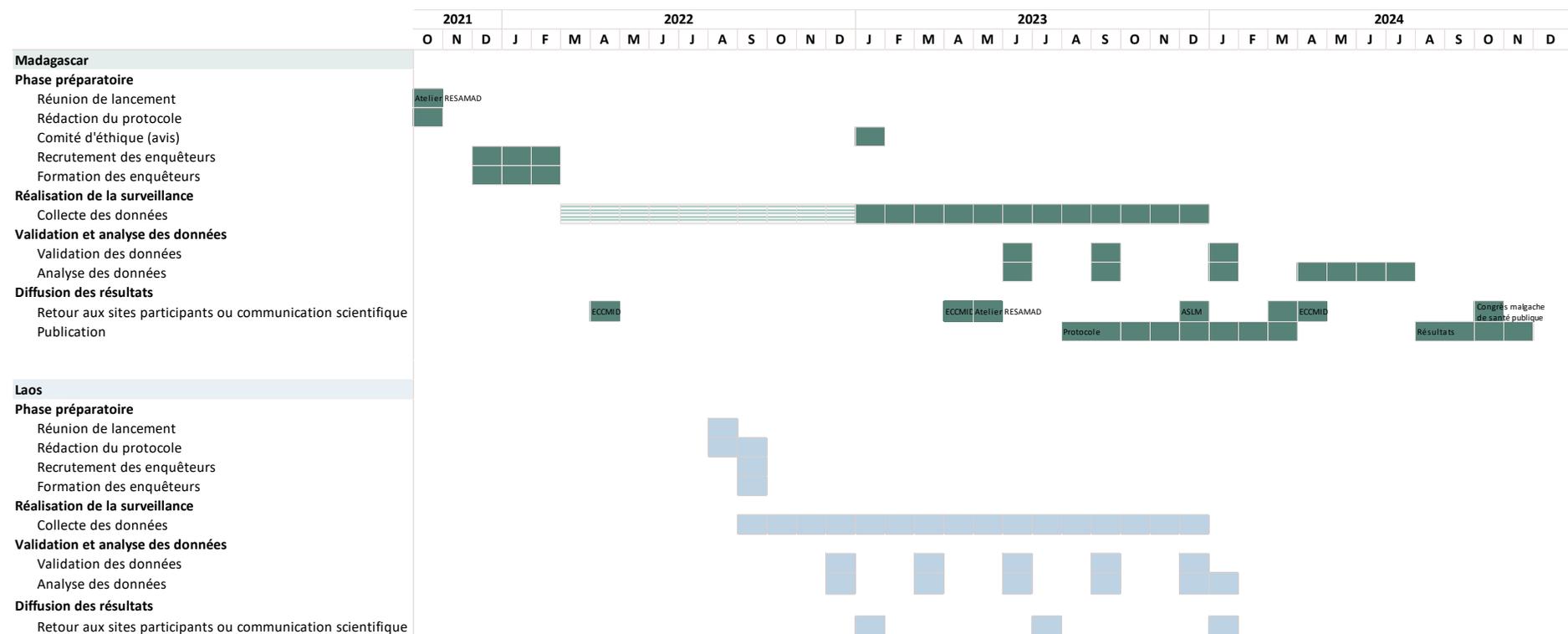
En amont du début des inclusions, une lettre d'information et de participation à l'étude a été préalablement envoyée à chacun des directeurs des établissements volontaires pour obtenir leur accord de participation à cette surveillance. A Madagascar, cette information a été envoyée à l'ensemble des établissements dont le laboratoire est membre du réseau RESAMAD. Dix établissements ont répondu positivement à cette demande. Au Laos, le choix de l'établissement pour l'étude pilote a été fait sur l'hôpital universitaire de Setthathirath à Vientiane, étant l'un des sites sentinelles appuyé par la Fondation Mérieux et disposant d'une capacité de laboratoire satisfaisante. Ce choix a été orienté également par la présence du service de Maladies Infectieuses dans cet établissement où les praticiens étaient désireux de mettre en place TSARA dans le cadre d'activités sur le bon usage des antibiotiques déjà initiées sur ce site.

La mise en place de TSARA reposait aussi sur des fonds destinés à rémunérer les acteurs locaux qui coordonnaient, collectaient, analysaient et interprétaient les données de surveillance ainsi qu'à financer les tablettes destinées à la saisie des données. A Madagascar, la 3<sup>ème</sup> version de TSARA a bénéficié d'un financement d'une bourse Pfizer Global Medical Grants en partenariat avec la société internationale de maladies infectieuses (ISID<sup>6</sup>) équivalent à un montant de 97 117\$ (89 890€). Concernant le Laos, le projet a bénéficié d'un financement du Fleming Fund à hauteur de 20 770€ (25 000€) dans le cadre d'une subvention nationale obtenue par la Fondation Mérieux pour conduire des activités sur le renforcement des systèmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques, dont TSARA fait partie.

Les Figures 18 et 19 décrivent la dynamique des inclusions dans TSARA à Madagascar et au Laos respectivement. Entre Janvier et Décembre 2023, 1246 inclusions ont été décomptées, à Madagascar et 884 inclusions ont été recensées au Laos entre Septembre 2022 et Décembre 2023.

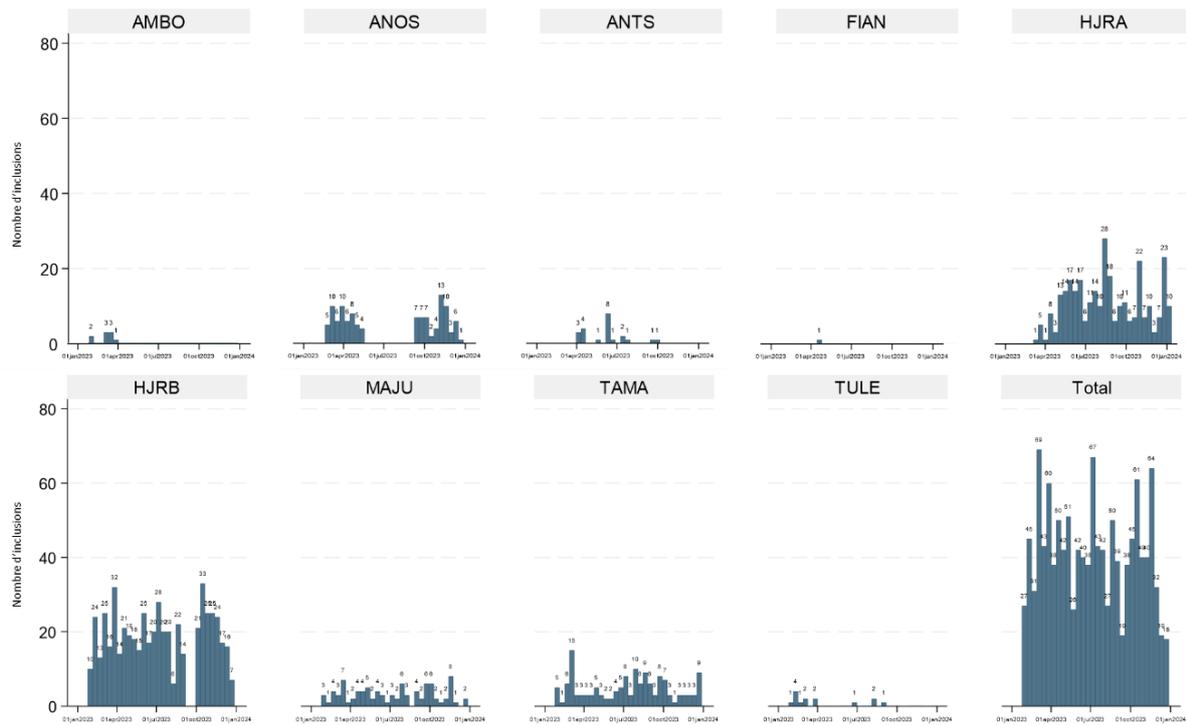
<sup>6</sup> International Society for Infectious Diseases

Figure 17. Diagramme de Gantt de la surveillance TSARA à Madagascar et au Laos



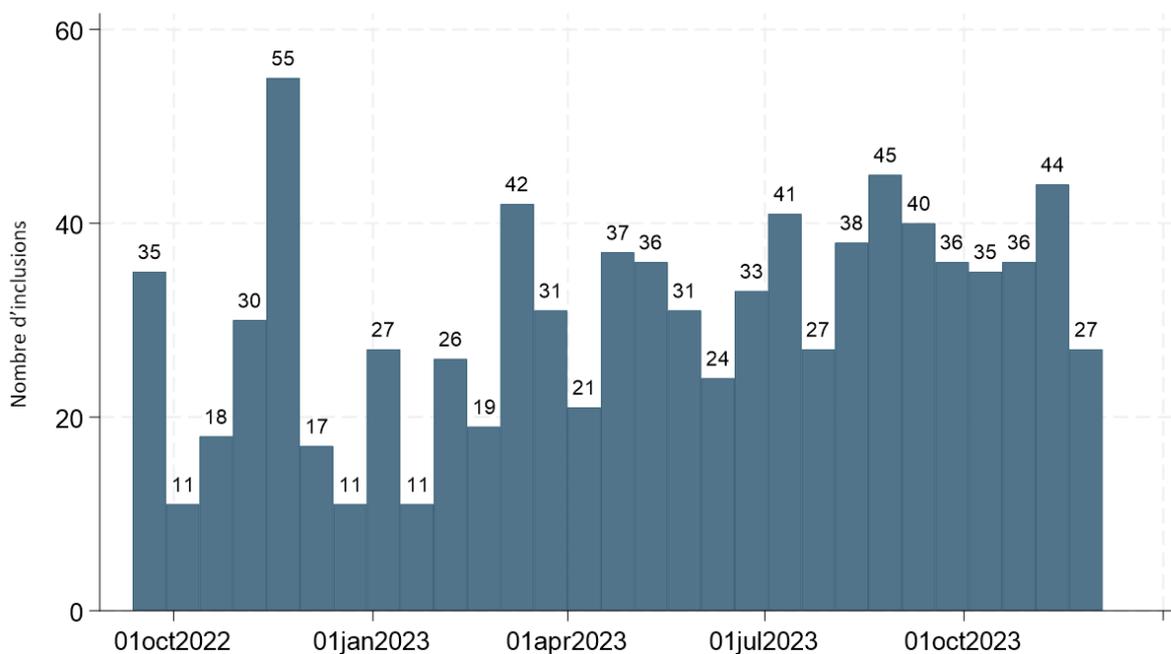
Pour TSARA à Madagascar, les données collectées entre mars 2022 et janvier 2023 ont fait l'objet d'une étude exploratoire pour voir l'applicabilité du nouveau protocole TSARA ayant pour objectif d'inclure tous les prélèvements envoyés au laboratoire (avec culture positive et négative). Le comité d'éthique national malgache a donné son aval le 24 janvier 2023, seules les données postérieures à cette date ont été exploitées.

**Figure 18.** Histogrammes des inclusions de TSARA à Madagascar, Janvier – Décembre 2023 (n= 1246).



AMBO : Ambohimandra ; ANOS : Anosiala ; ANTS : Antsirabé ; FIAN : Fianarantsoa ; HJRA : Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona ; HJRB : Hôpital Joseph Raseta Befelatana ; MAJU : Majunga ; TAMA : Tamatave ; TULE : Tuléar  
 Le CHUMET était un hôpital participant à TSARA mais n'a jamais pu inclure de patients sur la période d'étude.

**Figure 19.** Histogramme des inclusions TSARA au Laos, Septembre 2022 – Décembre 2023 (n= 884).



### 3.1.4. Application du protocole TSARA

Le système de surveillance TSARA présentant plusieurs objectifs, nous avons fait le choix d'exploiter en priorité les données de Madagascar permettant d'étudier dans quelle mesure les prescriptions empiriques d'antibiotiques tiennent compte des résultats de laboratoire correspondant au critère de jugement comportemental décrit dans le protocole. La méthodologie d'analyse ainsi que les résultats seront développés dans cette prochaine section et font l'objet d'un article en cours de soumission.

Elias C, Rasoanandrasana S, Raherinandrasana AH, Andriananja V, Raskine L, Vanhems P, Babin FX, Determinants of the change of empiric antibiotic therapy upon reception of laboratory data: results from a nationwide antibiotic surveillance system in Madagascar, the TSARA project, En cours de soumission

En réponse à la crise de l'antibiorésistance, de nombreux PRFI accordent la priorité à la mise en œuvre de systèmes de surveillance des antibiotiques dans le cadre de leurs initiatives de programme de gestion des antibiotiques. Ces programmes visent à recueillir, analyser et à partager des données sur les profils de résistance aux antibiotiques et les pratiques de prescription en milieu hospitalier (36,67,69,70). En outre, des études ont révélé des taux alarmants de prescriptions inappropriées d'antibiotiques dans les PRFI les antibiotiques étant souvent surutilisés ou mal utilisés pour des pathologies telles que les infections virales (92). Des études ont aussi démontré une corrélation entre les taux de consommation d'antibiotiques et la prévalence de la résistance, soulignant l'importance de surveiller les pratiques de prescription pour lutter efficacement contre la résistance aux antibiotiques (9). L'usage inapproprié des antibiotiques est l'un des principaux facteurs de développement de la résistance (9). Il a été démontré que les interventions fondées sur les données, telles que les programmes de bon usage des antibiotiques, la présence de recommandations et les initiatives d'éducation des prescripteurs, réduisent l'utilisation inappropriée d'antibiotiques et ralentissent la propagation de la résistance (86).

Dans les hôpitaux, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre est souvent excessive et inutilement prolongée, ce qui incite à la mise en place d'un système de surveillance de la résistance et de l'usage des antibiotiques dans le cadre de programmes de gestion des antibiotiques. Ces systèmes de surveillance, clinico-biologique, ont la capacité d'identifier des interventions adaptées pour minimiser les traitements inutiles ou inappropriés, généralement par des mesures telles que la restriction ou l'audit et la révision des prescriptions d'antibiotiques. Une stratégie courante est l'optimisation du traitement, qui consiste à initier rapidement une antibiothérapie empirique devant une suspicion d'infection, puis à interrompre ou à réévaluer le traitement vers une antibiothérapie ayant un spectre plus étroit, une fois que les résultats de la culture et de l'antibiogramme sont disponibles. Ceci permet de supprimer un ou plusieurs antibiotiques en fonction de l'amélioration clinique et des résultats bactériologiques (culture et antibiogramme).

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude multicentrique à l'échelle individuelle qui détaille la fréquence et les circonstances d'optimisation de l'utilisation empirique des antibiotiques dans les hôpitaux de Madagascar. Il est essentiel de comprendre les profils et les déterminants liés au changement de traitement empirique pour identifier les chances de diminuer l'exposition inutile aux antibiotiques.

L'objectif principal était d'estimer la proportion de traitements antibiotiques empiriques modifiés à la réception des résultats du laboratoire. Les objectifs secondaires incluaient la description des caractéristiques des antibiothérapies empiriques, les caractéristiques cliniques des patients bénéficiant de ces traitements ainsi que l'identification des déterminants susceptibles d'influencer la modification de ces prescriptions à la réception des résultats de laboratoire dans les hôpitaux malgaches.

### **3.1.4.1. Méthodes**

#### Contexte et cadre de l'étude

Cette étude était multicentrique et incluait huit hôpitaux publics et de soins tertiaires à Madagascar dont les laboratoires sont renforcés en bactériologie et appartiennent au réseau RESAMAD (réseau de laboratoires de Madagascar) (68). Tous les laboratoires effectuaient quotidiennement des cultures et des antibiogrammes. Aucun d'entre eux n'utilisait de tests de diagnostic rapide. Aucun des sites n'avait de programme de bon usage des antibiotiques. Des recommandations nationales sur les antibiotiques étaient disponibles, mais aucun protocole local sur le bon usage des antibiotiques n'avait été établi au sein des sites (83). Tous les sites avaient des comités du médicament. Aucun établissement n'avait de protocoles de réévaluation des antibiotiques visant à limiter la durée des prescriptions empiriques d'antibiotiques, ou d'interventions éducatives spécifiquement axées sur l'optimisation de la prescription d'antibiotiques.

#### Conception de l'étude

Cette étude était hospitalière, observationnelle, longitudinale dans le cadre du système de surveillance clinico-biologique TSARA (Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antibiotiques) mis en place dans les hôpitaux malgaches. La méthodologie du projet TSARA a été précédemment décrite (53). Tout patient hospitalisé dont le prélèvement a été effectué entre le 24 janvier 2023 et le 31 décembre 2023 a été inclus dans cette étude. Les patients sortis dans les trois jours suivant leur admission à l'hôpital ou ceux dont les résultats de la culture étaient manquants ont été exclus de l'analyse.

#### Critères de jugement des antibiothérapies empiriques

Les analyses se sont concentrées sur la modification du spectre de l'antibiothérapie empirique, la description des profils de prescriptions antibiotiques empiriques et les facteurs influençant la décision de modifier l'antibiothérapie empirique après réception des résultats de laboratoire. Le critère de jugement principal correspondait à la proportion de modification du spectre de l'antibiothérapie empirique défini comme une réduction ou un élargissement du spectre ou une interruption du traitement antibiotique entraînant une couverture plus étroite ou plus large ou un arrêt précoce de l'antibiothérapie empirique dès réception des résultats de laboratoire. Le traitement antibiotique a été classé comme non modifié si celui-ci restait inchangé ou passait à un spectre équivalent à réception des résultats de laboratoire. Les modifications de spectre antibiotique ont été évaluées à l'aide des critères adaptés de Braykov *et al.* et de la classification AWaRe de l'OMS (93,94), classant les antibiotiques en fonction de leur activité relative contre les bactéries résistantes aux antibiotiques. Les critères de jugement secondaires correspondaient à la description des différents profils de prescriptions antibiotiques empiriques et aux facteurs favorisant ou défavorisant la modification du spectre de l'antibiothérapie empirique dès réception des résultats du laboratoire.

## Analyse statistique

Notre critère de jugement principal était la modification du spectre du traitement antibiotique empirique à la réception des résultats de laboratoire, qui a été analysé comme une variable binaire, le groupe « non modifié » servant de référence. Des analyses descriptives ont été conduites pour décrire les effectifs et proportions pour les variables catégorielles et la moyenne (avec écart-type) ou médiane (avec intervalle interquartile) selon la distribution normale pour les variables continues. Des analyses univariées ont été menées pour identifier les variables associées au critère de jugement principal. Le groupe « modifié » a été comparé individuellement au groupe « non modifié ». Les différences entre les groupes ont été évaluées à l'aide du test du  $\chi^2$  ou du test exact de Fisher pour les variables catégorielles et du test t de Student ou du test de Wilcoxon pour les variables continues. Les variables avec des valeurs de p inférieures à 0,2 ont été incluses dans un modèle logistique multivarié avec ajustement sur l'effet cluster hospitalier. Les variables colinéaires n'ont pas été prises en compte dans l'analyse multivariée. Les Odds-Ratios (OR) et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été utilisés comme mesures d'association. La significativité statistique a été définie comme une valeur de p inférieure à 0,05. Les données ont été collectées et saisies avec l'application Epicollect® et l'analyse des données a été réalisée à l'aide de Stata® version 18.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, États-Unis).

### **3.1.4.2. Résultats**

Dans les huit hôpitaux participants, 1 246 patients ont été inclus dans TSARA dont 806 (64,6 %) avec une prescription empirique d'antibiotique. Les patients ayant un séjour hospitalier de moins de 3 jours (n=13, 1,6 %) ont été exclus, comme décrit dans le diagramme de flux en Figure 20. Aucun des patients n'avait de données de laboratoire manquantes. Parmi les 793 patients inclus, 551 (69,4 %) ont vu leur traitement antibiotique empirique modifié, dont 540 (98,0 %) ont vu le spectre réduit ou leur traitement antibiotique interrompu, et 11 (2,0 %) ont eu une prescription antibiotique avec un spectre plus large. Deux cent quarante deux (30,6 %) des patients n'ont pas vu leur traitement antibiotique modifié après réception des résultats de laboratoire.

Le Tableau 12 présente la répartition des 1 372 molécules antibiotiques empiriques selon le spectre, la classe thérapeutique et le code de la Classification Anatomique Thérapeutique (ATC). La majorité des antibiotiques prescrits étaient à large spectre (1082, 78,8 %). Parmi ceux-ci, les céphalosporines de troisième génération étaient les plus couramment utilisées (441, 32,1 %), avec la ceftriaxone (code ATC J01DD04) étant l'antibiotique le plus fréquemment employé (421, 30,6 %). Les aminosides (221, 16,1 %) et les bêta-lactamines + inhibiteurs de bêta-lactamase (188, 13,7 %) étaient également fréquemment utilisés. Les fluoroquinolones ont été prescrites dans 7,5 % des cas (n=103), avec la ciprofloxacine (code ATC J01MA02) comme antibiotique prédominant (86, 6,3 %). Les antibiotiques à spectre étroit représentaient 21,1 % des prescriptions (n=290), avec les imidazoles (246, 17,9 %) étant les plus prévalents. D'autres classes à spectre étroit comprenaient les pénicillines (35, 2,5 %) et les glycopeptides (9, 0,7 %). Les carbapénèmes, rifamycines, combinaisons sulfonamide-triméthoprime, macrolides et autres classes représentaient chacune une petite fraction des antibiothérapies prescrites. La Figure 21 illustre la répartition des traitements antibiotiques empiriques et les transitions vers des traitements antibiotiques définitifs respectivement. Plus des deux tiers des antibiothérapies empiriques ont été arrêtées après la réception des résultats de laboratoire.

Le Tableau 13 montre la répartition des prescriptions antibiotiques empiriques par type de prélèvement. Des antibiotiques à large spectre ont été prescrits dans 208 (99,1 %) des 210 hémocultures. Cent cinquante quatre (95,0 %) patients sur 161 ayant un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) ont reçu des antibiotiques à large spectre. Tous les patients avec des prélèvements de liquide céphalo-rachidien ont reçu une antibiothérapie à large spectre.

Le Tableau 14 présente les résultats de l'analyse univariée et multivariée concernant la modification du spectre du traitement antibiotique empirique après réception des résultats de laboratoire, modélisée comme une variable binaire, avec le groupe « non modifié » comme référence. Il n'y avait pas de différence significative dans la distribution des sexes ou de l'indice de masse corporelle entre les groupes. Cependant, la distribution des catégories âges différait significativement ( $p=0,002$ ), avec une proportion plus élevée de jeunes patients (0-20 ans) dans le groupe « non modifié » et de patients âgés entre 41-60 ans dans le groupe « modifié ». Les patients provenant des zones rurales étaient plus fréquents dans le groupe « non modifié » comparé au groupe « modifié » (22,9 % *versus* 7,4 %,  $p<0,001$ ). De plus, le groupe « non modifié » avait une proportion plus élevée de cultures positives et de résultats d'antibiogrammes disponibles (49,2 % *versus* 27,4 %,  $p<0,001$ ). Les admissions en chirurgie étaient plus fréquentes dans le groupe « non modifié » (40,9 % *versus* 30,9 %,  $p=0,006$ ), tandis que les admissions en médecine étaient plus courantes dans le groupe « modifié » (28,1 % *versus* 46,8 %  $p<0,001$ ). Les bactéries multi-résistantes étaient plus souvent retrouvées dans le groupe « non modifié » (21,9 % *versus* 9,5 %,  $p<0,001$ ). Le groupe « non modifié » présentait également une incidence plus élevée de comorbidités (36,0 % *versus* 25,7 %,  $p=0,003$ ) et d'antécédents d'utilisation d'antibiotiques avant l'admission (13,2 % *versus* 7,6 %,  $p=0,012$ ). La majorité des patients dans les deux groupes ont reçu des antibiotiques à large spectre, sans différence significative ( $p=0,796$ ). Près de trois quarts des patients avaient un traitement antibiotique dans la catégorie « Watch » de la classification AWaRe de l'OMS. La durée médiane du séjour à l'hôpital était significativement différente entre les groupes, avec un séjour plus long pour le groupe « non modifié » (11 jours [7-18]) par rapport au groupe « modifié » (10 jours [6-16],  $p=0,034$ ). Il n'y avait pas de différence significative dans les taux de mortalité (9,5 % « non modifié » *versus* 10,0 % « modifié »,  $p=0,823$ ) ni dans le délai médian entre l'admission et l'infection (2 jours [1-6] « modifié » *versus* 2 jours [1-4] « modifié »,  $p=0,074$ ).

L'analyse multivariée a identifié plusieurs facteurs associés à la modification du spectre des traitements antibiotiques empiriques après réception des résultats de laboratoire, en utilisant un modèle de régression logistique. En comparaison au groupe « non modifié », les patients initialement traités avec trois molécules antibiotiques (OR=2,90, IC95% [1,47-5,71],  $p=0,002$ ), avec des dispositifs invasifs (OR=2,17, IC95% [1,47-3,21],  $p<0,001$ ) ou admis en pédiatrie (OR=1,86, IC95% [1,03-3,37],  $p=0,041$ ) étaient plus susceptibles de voir leur traitement antibiotique empirique modifié. En revanche, les patients admis dans le service de Gynécologie-Obstétrique (OR=0,43, IC95% [0,25-0,73],  $p=0,002$ ) ou transférés d'un autre hôpital (OR=0,64, IC95% [0,42-0,99],  $p=0,044$ ), ou ayant un antécédent d'exposition aux antibiotiques (OR=0,45, IC95% [0,22-0,92],  $p=0,030$ ) avant l'admission à l'hôpital, avaient une probabilité réduite de modification du traitement antibiotique. Le résultat le plus préoccupant était la disponibilité des résultats de l'antibiogramme, associée négativement à la modification du spectre du traitement antibiotique empirique (OR=0,38, IC95% [0,16-0,97],  $p=0,043$ ). Le lieu de résidence, l'infection polymicrobienne, les services autres que la gynécologie-obstétrique et la pédiatrie, le traitement empirique par carbapénèmes, la présence de bactéries multi-résistantes ou

de comorbidités n'étaient pas des facteurs déterminants de la modification du spectre de l'antibiothérapie empirique dès réception des résultats du laboratoire.

Figure 20. Diagramme de flux de l'étude, TSARA, Madagascar, 2023

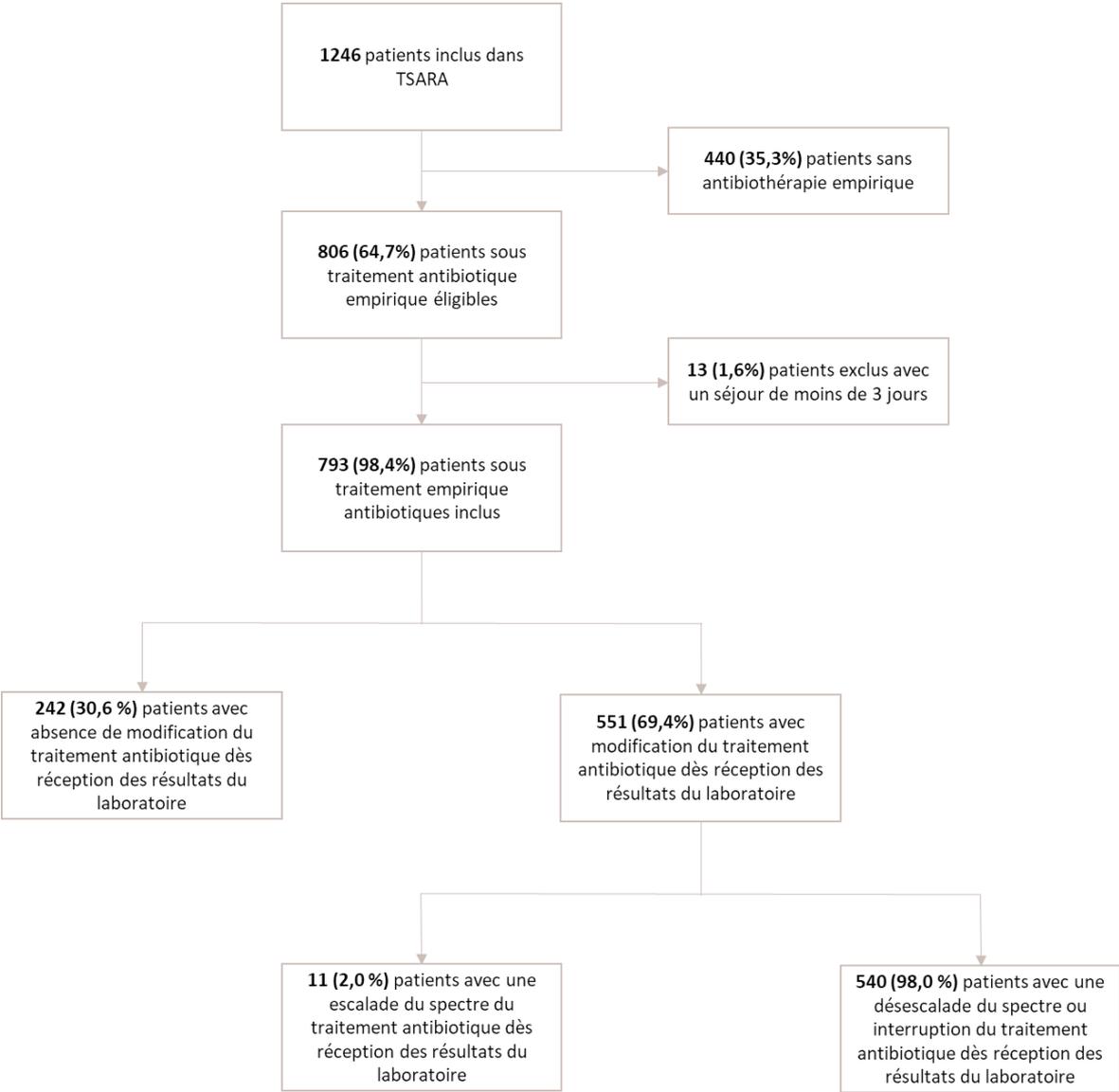
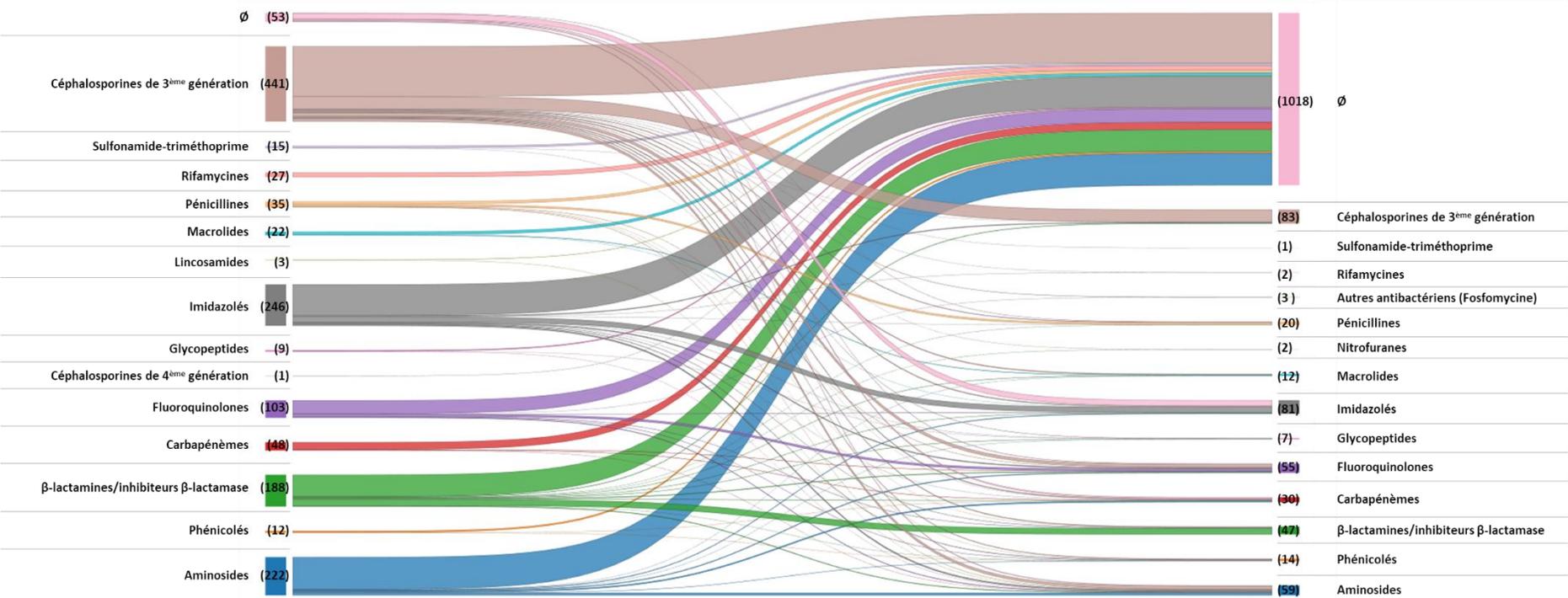


Tableau 12. Distribution des molécules d'antibiothérapies empiriques par spectre, classe thérapeutique et code ATC (n=1372), TSARA, Madagascar, 2023.

Molécules antibiotiques	n	(%)
<b>Spectre large</b>	1082	(78,8%)
<b>Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération</b>	441	(32,1%)
J01DD04	421	(30,6%)
J01DD08	20	(1,5%)
<b>Aminosides</b>	222	(16,1%)
J01GB03	181	(13,1%)
J01GB06	41	(3,0%)
<b>Bêta-lactamines/inhibiteurs de bêta-lactamase</b>	188	(13,7%)
J01CR01	1	(0,1%)
J01CR02	187	(13,6%)
<b>Fluoroquinolones</b>	103	(7,5%)
J01MA01	8	(0,6%)
J01MA02	86	(6,3%)
J01MA12	9	(0,7%)
<b>Carbapénèmes</b>	48	(3,5%)
J01DH02	4	(0,3%)
J01DH51	44	(3,2%)
<b>Rifamycines</b>	27	(2,0%)
J04AB02	27	(2,0%)
<b>Macrolides</b>	22	(1,6%)
J01FA01	5	(0,4%)
J01FA02	4	(0,3%)
J01FA06	6	(0,4%)
J01FA10	7	(0,5%)
<b>Sulfonamide-triméthopri-me</b>	15	(1,1%)
J01EE01	15	(1,1%)
<b>Phénicolés</b>	12	(0,9%)
J01BA02	12	(0,9%)
<b>Lincosamides</b>	3	(0,2%)
J01FF02	3	(0,2%)
<b>Céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération</b>	1	(0,1%)
J01DE01	1	(0,1%)
<b>Spectre étroit</b>	290	(21,1%)
<b>Imidazolés</b>	246	(17,9%)
J01XD01	246	(17,9%)
<b>Pénicillines</b>	35	(2,5%)
J01CA01	14	(1,0%)
J01CA04	6	(0,4%)
J01CE02	1	(0,1%)
J01CE09	6	(0,4%)
J01CF04	8	(0,6%)
<b>Glycopeptides</b>	9	(0,7%)
J01XA01	9	(0,7%)

Figure 21. Diagramme de Sankey de l'évolution des antibiothérapies empiriques à définitives, TSARA, Madagascar, 2023



**Tableau 13.** Distribution des antibiothérapies empiriques par type de prélèvement, TSARA, Madagascar, 2023

Traitement antibiotique empirique	Hémoculture		Urine		Pus		LCR		Liquide d'ascite		Autre		Total	
<b>Nombre d'antibiotiques à spectre large</b>	208	(99,1%)	154	(95,0%)	137	(91,3%)	66	(100%)	41	(97,6%)	150	(92,0%)	756	(95,3%)
1	86	(40,9%)	92	(56,5%)	20	(13,3%)	21	(31,8%)	33	(78,6%)	71	(43,2%)	323	(40,6%)
2	96	(45,7%)	51	(31,7%)	88	(58,7%)	41	(62,1%)	7	(16,7%)	46	(28,4%)	329	(41,6%)
≥ 3	26	(12,4%)	11	(6,8%)	29	(19,3%)	4	(6,1%)	1	(2,4%)	33	(20,4%)	104	(13,2%)
<b>Nombre d'antibiotiques à spectre étroit</b>	2	(0,9%)	8	(5,0%)	13	(8,7%)	0	0	1	(2,4%)	13	(8,0%)	37	(4,7%)
1	1	(0,5%)	7	(4,4%)	8	(5,4%)	0	0	1	(2,4%)	9	(5,6%)	26	(3,3%)
2	1	(0,5%)	1	(0,6%)	5	(3,4%)	0	0	0	0	4	(2,5%)	11	(1,4%)
<b>Total</b>	210	(100%)	161	(100%)	150	(100%)	66	(100%)	42	(100%)	162	(100%)	793	(100%)

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

**Tableau 14.** Description et facteurs associés à la modification du spectre des antibiothérapies empiriques lors de la réception des résultats de laboratoire : modification *versus* absence de modification, TSARA, Madagascar, 2023

	Total	Absence de modification	Modification	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	(n=793)	(n=242)	(n=551)	OR	IC 95%	p	OR <sub>ajuste</sub>	IC 95%	p
<b>Sexe</b>									
Homme	448 (57,1%)	138 (57,5%)	310 (56,9%)	1					
Femme	337 (42,9%)	102 (42,5%)	235 (43,1%)	1,03	[1,35-3,43]	0,872			
Inconnu	7 (1,01%)	2 (0,8%)	6 (1,1%)						
<b>Age (années)</b>						0,002			
0-20	219 (27,5%)	82 (34,2%)	137 (25,0%)	1			1		
21-40	201 (25,5%)	52 (21,7%)	149 (27,2%)	1,71	[1,12-2,61]	0,011	1,15	[0,80-1,67]	0,448
41-60	201 (25,5%)	46 (19,2%)	155 (28,3%)	2,01	[1,30-3,11]	0,001	<b>1,43</b>	<b>[1,02-2,02]</b>	<b>0,037</b>
>60	167 (21,2%)	60 (25,0%)	107 (19,5%)	1,05	[0,68-1,59]	0,829	0,85	[0,47-1,52]	0,594
Inconnu	6 (0,6%)	2 (0,8%)	3 (0,6%)						
<b>Origine</b>									
Domicile	643 (83,6%)	184 (79,3%)	459 (85,5%)	1			1		
Transfert d'un autre hôpital	126 (16,4%)	48 (20,7%)	78 (14,5%)	0,65	[0,43-0,98]	0,034	<b>0,64</b>	<b>[0,42-0,99]</b>	<b>0,044</b>
Inconnu	24 (3,0%)	10 (4,1%)	14 (2,6%)						
<b>Lieu de résidence</b>									
Rural	95 (12,2%)	55 (22,9%)	40 (7,4%)	1			1		
Urbain	684 (88,0%)	185 (77,1%)	499 (92,9%)	3,9	[2,46-6,18]	<0,001	0,60	[0,35-1,03]	0,065
Inconnu	14 (1,77%)	2 (0,8%)	12 (2,2%)						
<b>Type de service</b>									
Chirurgie	269 (33,9%)	99 (40,9%)	170 (30,9%)	0,64	[0,46-0,88]	0,006	0,77	[0,55-1,06]	0,109
Gynécologie-Obstétrique	14 (1,8%)	10 (4,1%)	4 (0,7%)	0,17	[0,05-0,55]	<0,001	<b>0,43</b>	<b>[0,25-0,73]</b>	<b>0,002</b>
Médecine	326 (41,1%)	68 (28,1%)	258 (46,8%)	2,25	[1,61-3,13]	<0,001	1,06	[0,61-1,88]	0,816
Pédiatrie	112 (14,2%)	46 (19,0%)	66 (12,0%)	0,58	[0,38-0,88]	0,009	<b>1,86</b>	<b>[1,03-3,37]</b>	<b>0,041</b>
Réanimation	72 (8,8%)	19 (7,9%)	53 (9,6%)	1,41	[0,80-2,50]	0,230			
Dispositif invasif	648 (82,8%)	188 (78,7%)	460 (84,6%)	1,47	[1,00-2,18]	0,047	<b>2,17</b>	<b>[1,47-3,21]</b>	<b>&lt;0,001</b>
Antécédent d'hospitalisation avant l'admission	71 (9,2%)	25 (10,6%)	46 (8,6%)	0,78	[0,47-1,31]	0,355			
Antécédent de chirurgie avant l'admission	23 (3,0%)	9 (3,8%)	14 (2,6%)	0,67	[0,28-1,58]	0,366			
Présence de comorbidités	228 (28,8%)	87 (36,0%)	141 (25,7%)	0,62	[0,44-0,85]	0,003	0,74	[0,46-1,20]	0,222
Antécédent de traitement antibiotique avant l'admission	72 (9,3%)	31 (13,2%)	40 (7,6%)	0,53	[0,32-0,88]	0,012	<b>0,45</b>	<b>[0,22-0,92]</b>	<b>0,030</b>
<b>Nombre de molécules antibiotiques empiriques</b>						0,108			
1	348 (43,9%)	101 (41,7%)	247 (44,8%)	1			1		
2	341 (43,0%)	116 (47,9%)	225 (40,8%)	0,79	[0,57-1,09]	0,158	1,26	[0,75-2,09]	0,372
≥ 3	104 (13,1%)	25 (10,4%)	79 (14,4%)	1,28	[0,78-2,15]	0,313	<b>2,90</b>	<b>[1,47-5,71]</b>	<b>0,002</b>
<b>Spectre de l'antibiothérapie empirique</b>									
Large	756 (95,3%)	230 (95,0%)	526 (95,5%)						
Etroit	37 (4,7%)	12 (5,0%)	25 (4,6%)	0,91	[0,45-1,85]	0,796			
<b>Classe thérapeutique de l'antibiothérapie empirique</b>									
Céphalosporines (J01DD)	441 (55,6%)	145 (59,9%)	296 (53,7%)	0,77	[0,57-1,06]	0,106	0,61	[0,34-1,10]	0,102
Bêta-lactamines (J01CR)	188 (23,7%)	55 (22,7%)	133 (24,2%)	1,08	[0,75-1,55]	0,667			
Fluoroquinolones (J01MA)	103 (13,0%)	29 (12,0%)	74 (13,5%)	1,14	[0,72-1,81]	0,577			
Aminosides (J01GB)	222 (28,0%)	63 (26,0%)	159 (28,9%)	1,15	[0,82-1,61]	0,415			
Imidazolés (J01XD)	246 (31,0%)	81 (33,5%)	164 (29,9%)	0,85	[0,61-1,17]	0,323			
Pénicillines (J01XD)	35 (4,4%)	14 (5,8%)	21 (3,8%)	0,65	[0,32-1,30]	0,213			
Carbapénèmes (J01DH)	48 (6,1%)	9 (3,7%)	39 (7,1%)	1,79	[0,94-4,16]	0,066	0,79	[0,30-2,03]	0,621
Rifamycines (J04AB)	27 (3,4%)	0 (0,0%)	27 (4,9%)						
Macrolides (J01FA)	22 (2,8%)	8 (3,3%)	14 (2,6%)	0,76	[0,31-1,85]	0,551			
Sulfonamides (J01EE)	15 (1,9%)	2 (0,8%)	13 (2,4%)	2,91	[0,64-13,0]	0,143	1,56	[0,75-3,23]	0,228
Phénicolés (J01BA)	12 (1,5%)	2 (0,8%)	10 (1,8%)	2,22	[0,48-10,25]	0,291			
Glycopeptides (J01XA)	9 (1,1%)	2 (0,8%)	7 (1,3%)	1,54	[0,31-7,52]	0,584			
Lincosamides (J01FF)	3 (0,4%)	2 (0,8%)	1 (0,2%)	0,21	[0,01-2,44]	0,174	1,22	[0,57-2,57]	0,601
<b>Catégorie Watch de la classification AWaRe de l'OMS</b>	586 (73,9%)	180 (74,4%)	406 (73,7%)	0,97	[0,69-1,37]	0,857			
<b>Nombre d'échantillons prélevés</b>						0,790			
1	706 (89,3%)	219 (90,5%)	487 (88,7%)	1					
2	79 (10,0%)	22 (9,1%)	57 (10,4%)	1,16	[0,69-1,95]	0,565			
≥ 3	6 (0,7%)	1 (0,4%)	5 (0,9%)	1,80	[0,20-16,2]	0,595			
<b>Culture positive</b>	269 (34,0%)	119 (49,2%)	150 (27,4%)	0,39	[0,29-0,54]	<0,001*			
<b>Coloration de Gram</b>									
Positive	85 (31,6%)	36 (30,5%)	49 (32,5%)	1					
Négative	184 (68,4%)	82 (69,5%)	102 (67,5%)	1,09	[0,65-1,84]	0,734			
<b>Infection polymicrobienne</b>	34 (4,3%)	6 (2,5%)	28 (5,1%)	2,11	[0,86-5,18]	0,094	0,89	[0,15-5,06]	0,905
<b>Disponibilité des résultats d'antibiogramme</b>	269 (34,0%)	119 (49,2%)	150 (27,4%)	0,39	[0,29-0,54]	<0,001	<b>0,38</b>	<b>[0,16-0,97]</b>	<b>0,043</b>
<b>Présence of bactéries multi-résistantes</b>	105 (13,3%)	53 (21,9%)	52 (9,5%)	0,37	[0,24-0,57]	<0,001	0,63	[0,27-1,43]	0,269

\*La culture positive n'a pas été incluse dans le modèle multivarié compte tenu de la collinéarité avec la variable disponibilité des résultats d'antibiogramme  
OR : Odds-Ratio; IC95% : Intervalle de confiance à 95%; p: p-value

### 3.1.5. Discussion de la méthodologie TSARA et de l'application des résultats

De manière globale, le système de surveillance clinico-biologique TSARA permet de fournir des résultats originaux qui participent à (i) encourager la communication des résultats de la culture et de l'antibiogramme vers les cliniciens ; (ii) permettre le suivi des prescriptions d'antibiotiques à l'hôpital (quantité, qualité et spectre, concordance avec les résultats bactériologiques) ; (iii) améliorer les connaissances épidémiologiques de l'écologie bactérienne, des taux de résistance locaux et des profils de prescriptions antibiotiques ; (iv) adapter et corriger les pratiques locales, y compris les recommandations et les guides de bon usage des antibiotiques empiriques ; (v) fournir des preuves pour améliorer la capacité des laboratoires et les interactions avec les cliniciens. TSARA permet aussi de suivre l'émergence de la résistance aux antibiotiques dans la population, fournissant ainsi un outil pour détecter rapidement des organismes inhabituels et prendre des mesures appropriées de riposte. La diffusion régulière des données sur la résistance aux antibiotiques est essentielle pour répondre aux différents objectifs de la surveillance épidémiologique pour guider des interventions d'amélioration des pratiques professionnelles et réviser la politique nationale en matière de résistance aux antibiotiques.

Cette étude observationnelle multicentrique sur les profils de prescription d'antibiotiques issues des données de surveillance de la résistance aux antibiotiques à Madagascar a révélé que près de 80 % des antibiothérapies empiriques étaient à large spectre et que plus des deux tiers des patients avaient leurs prescriptions empiriques d'antibiotiques modifiées à la réception des résultats de laboratoire. La proportion des traitements antibiotiques n'atteignait toutefois pas l'objectif AWaRe Access de l'OMS de 60 % (95).

Cette dépendance aux antibiotiques à large spectre reflète les résultats d'autres enquêtes sur l'utilisation des antibiotiques menées dans les pays asiatiques et africains (92). La grande proportion de prescriptions de céphalosporines de troisième génération contribue de manière significative à l'augmentation de la prévalence des bactéries multirésistantes telles que les entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE)(96). L'une des raisons peut être la forte prévalence de la résistance aux antibiotiques parmi plusieurs agents pathogènes clés, ainsi que l'excès de disponibilité de ces médicaments par rapport à d'autres molécules dans les hôpitaux. Le recours aux services de laboratoire de microbiologie clinique pourrait encourager l'utilisation plus responsable des antibiotiques à large spectre. Ces résultats peuvent être utilisés pour favoriser l'action collective afin d'ajuster les recommandations de bon usage des antibiotiques au sein de l'hôpital et améliorer le traitement individuel des patients. Les recommandations doivent aussi s'aligner sur la Liste des Médicaments essentiels de l'OMS, qui préconisent l'utilisation d'antibiotiques du groupe Access présentant généralement un spectre d'activité étroit (97). La révision des protocoles nationaux pourrait également encourager une utilisation plus rationnelle des antibiotiques compte tenu que les recommandations actuellement en vigueur ne tiennent pas compte de l'écologie bactérienne locale (83,98).

Cette étude a révélé qu'une association d'antibiotiques avec trois molécules et plus et la présence d'un dispositif invasif étaient fortement associées à la modification du spectre de l'antibiothérapie empirique à la réception des résultats de laboratoire. En effet, l'association de plusieurs molécules antibiotiques est une pratique de prescription inappropriée mais courante chez les médecins (89), qui a été précédemment documentée comme positivement associée à un

rétrécissement du spectre des antibiotiques (99). Pourtant ces associations conduisent à un chevauchement des spectres anti-bactériens sans nécessairement améliorer le résultat clinique du patient (89,99). De plus, les dispositifs invasifs augmentent le risque d'infections associées aux soins et la diffusion de germes multi-résistants. Les patients avec des dispositifs invasifs présentent donc un risque infectieux plus élevé avec un risque accru d'infections associées aux soins et de diffusion de germes multi-résistants (100). En conséquence, les prescripteurs ont tendance à être plus vigilants avec ces patients en raison de leur fragilité et de leur pronostic de santé plus défavorable et notamment en ce qui concerne la modification du spectre antibiotique lors de la réception des résultats de laboratoire. Aussi les dispositifs médicaux facilitent la croissance de biofilms au niveau de leurs surfaces, servant de réservoirs d'agents infectieux résistants aux antibiotiques (101). Cela suggère que les prescripteurs sont possiblement informés sur les pratiques de prévention et de contrôle des infections pour contribuer à limiter la propagation d'organismes multi-résistants dans les établissements de santé (102).

Étonnamment, la disponibilité des résultats de l'antibiogramme était associée à une probabilité plus faible de modification du traitement antibiotique empirique. Des précédentes études ont indiqué que l'utilisation optimale des antibiotiques repose en grande partie sur l'identification de l'organisme responsable et de son profil de résistance (103,104). Compte tenu de la prévalence croissante des infections résistantes aux antibiotiques, un prélèvement microbiologique avant l'initiation d'un traitement antibiotique est essentiel pour poser le diagnostic des patients hospitalisés ayant une suspicion d'infection (103,104). Cependant, nos résultats pourraient s'expliquer par le fait que, malgré la disponibilité et la communication des résultats de laboratoire aux cliniciens, ces derniers pourraient ne pas considérer cette information comme importante pour adapter le traitement antibiotique empirique. Il est intéressant de noter que deux études menées au Cambodge et au Nigéria ont montré que les prescripteurs étaient conscients du défi lié à l'utilisation abusive des antibiotiques, mais que cela n'influait pas leur pratique en termes de prescription d'antibiotiques (105,106). Même si les médecins semblent comprendre les conséquences négatives des prescriptions inappropriées d'antibiotiques, cette prise de conscience ne modifie pas systématiquement leur comportement (107). En outre, on pourrait aussi s'attendre à ce que les prescripteurs répondent souvent aux attentes et aux demandes des patients, qui souvent payent pour leurs soins (108). Les habitudes de prescription antibiotique des médecins malgaches sont principalement motivées par l'évaluation clinique plutôt que par des preuves microbiologiques. Les données microbiologiques jouent un rôle clé dans l'information sur l'utilisation appropriée des antibiotiques Access, en veillant à ce que les antibiotiques de première et de deuxième intention soient à privilégier (97,109). A ce stade, il semble peu probable que les pratiques de prescription d'antibiotiques s'améliorent à moins qu'un programme de formation et d'éducation pour les médecins ne se concentre sur les capacités de diagnostic et l'utilité des laboratoires de microbiologie (105). De plus, les techniques basées sur la culture nécessitent au moins 48 heures entre le prélèvement et la réception des résultats de l'antibiogramme, ce qui crée une incertitude quant à l'efficacité du traitement empirique, en particulier dans le cas d'infections invasives potentiellement mortelles telles que la septicémie.

Notre étude a aussi montré que les services de gynécologie et d'obstétrique étaient négativement associés à une modification de l'antibiothérapie empirique contrairement aux services de pédiatrie. En gynécologie-obstétrique, ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que la majorité des prescriptions concernaient l'antibioprophylaxie chirurgicale pour la prévention des infections du site

opératoire. Les recommandations internationales préconisent l'administration d'une dose unique d'antibiotique dans cette indication en chirurgie gynéco-obstétriques programmées (110). Il n'existe également aucune preuve à l'appui de l'utilisation prolongée d'antibiotiques en postopératoire dans les chirurgies propres ou propres-contaminées pour la prévention des infections du site opératoire (111). Cependant, dans les PRFI, la majorité des femmes subissant des chirurgies gynécologiques programmées ou une césarienne reçoivent fréquemment une antibioprophylaxie avec un schéma similaire à une antibiothérapie curative en terme de posologie et de durée de traitement.

Le système de surveillance TSARA a des implications importantes au vu de la portée nationale de l'outil qui fournit une représentativité satisfaisante des données pour décrire les profils d'utilisation des antibiotiques dans les hôpitaux dans un contexte de faibles ressources comme Madagascar. La mise en œuvre de TSARA en tant que système de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques présente toutefois quelques défis. Seuls les patients qui ont bénéficié des prélèvements bactériologiques sont inclus dans la surveillance. En effet, les cliniciens peuvent prescrire des antibiotiques en l'absence de documentation microbiologique ou pour le traitement d'infections non bactériennes, pouvant introduire un biais de sélection. Tous les patients inclus dans l'étude étaient hospitalisés et payaient eux-mêmes la majorité des coûts liés aux soins, entraînant un biais de sélection pouvant entraver la représentativité des données. Principalement des hôpitaux de soins tertiaires ont été inclus en raison de leurs capacités de laboratoire ; les centres de soins secondaires et primaires étaient sous-représentés dans TSARA. La portée de l'étude était limitée aux hôpitaux équipés de laboratoires de bactériologie renforcés, ce qui exclut potentiellement les établissements dépourvus de telles infrastructures. En conséquence, les résultats générés pourraient être surestimés, car ces établissements accueillent des patients plus vulnérables et plus comorbides, qui ont pris des antibiotiques et été précédemment hospitalisés, et sont donc plus exposés aux antibiotiques. Cet outil, bien que novateur, dépend fortement de la capacité des laboratoires, qui peut parfois être hétérogène au sein des hôpitaux et au fil du temps, en fonction du renouvellement du personnel et de la disponibilité et l'approvisionnement des réactifs et des consommables dans le pays. Le projet TSARA ne peut être mis en œuvre que dans un établissement où les services de laboratoire sont fonctionnels, robustes et où les cultures bactériennes et les antibiogrammes sont effectués régulièrement. De plus, le traitement des patients pourrait être influencé par un retard dans l'obtention des résultats des cultures. À Madagascar, au Laos, comme dans de nombreux PRFI, il est courant que les cliniciens aient recours au diagnostic biologique après l'échec d'une première ligne de traitement pour se conforter dans l'utilisation d'antibiotiques à large spectre (107). Cette pratique professionnelle tend à surestimer également les résultats. Aussi, les cliniciens peuvent avoir une perception négative de la capacité du laboratoire et des coûts associés aux tests microbiologiques pouvant expliquer leur réticence à les effectuer. Aucune définition consensuelle des bactéries multi-résistantes n'a été établie par les autorités sanitaires, aboutissant à des difficultés dans l'interprétation et la comparaison de certaines données. La collecte des données repose actuellement sur leur capture, sous format papier, car il n'existe pas de dossiers médicaux électroniques dans les établissements. La qualité des données peut être un autre obstacle à l'obtention de résultats valides et pourrait être exposée à une variabilité entre les sites. Les données cliniques et les données de suivi ont également pu être sujettes à une proportion substantielle de données manquantes, car elles sont plus difficiles à obtenir que les données microbiologiques. Enfin, les investigateurs pouvaient par moment manquer de motivation pour collecter les données qui peut être perçue comme un travail supplémentaire avec une incitation ou une récompense limitée.

Par ailleurs, des données relatives à la voie d'administration et la durée ou la posologie des traitements antibiotiques n'ont pas été collectées et donc évaluées, ce qui représente une faiblesse dans l'analyse. Aussi, les patients sortis avec des prescriptions d'antibiotiques en ambulatoire n'ont pas pu être évalués dans le cadre de TSARA, ce qui limite la compréhension de l'utilisation des antibiotiques après leur sortie d'hospitalisation. Enfin, l'absence de consensus concernant une classification des spectres d'antibiotiques (larges ou étroits) pose des défis pour interpréter avec précision l'efficacité des antibiotiques. Nous nous sommes intéressés ici à la modification du spectre antibiotique à la réception des résultats microbiologiques comme proxy de la désescalade antibiotique pour évaluer la réduction de l'usage des antibiotiques. Cependant, cette désescalade dépend de divers autres facteurs, notamment le pronostic favorable ou défavorable et l'amélioration clinique du patient, le site de l'infection, la porte d'entrée initiale, et des facteurs relatifs à chaque traitement antibiotique, micro-organisme et hôpital (99).

Les données issues de ce système de surveillance clinico-biologique ont montré que les habitudes de prescription d'antibiotiques des prescripteurs, étaient principalement motivées par l'évaluation clinique plutôt que par les résultats du laboratoire. L'implication des cliniciens, ainsi que l'exploration des comportements et des attitudes de ces derniers, sont des éléments clés pour optimiser le bon usage des antibiotiques dans les PRFI. TSARA fournit des données représentatives en vue de la mise en œuvre/adaptation du plan d'action national sur la résistance aux antibiotiques à Madagascar et au Laos. Ainsi, des efforts de collaboration entre les professionnels de la santé, les sociétés savantes, les autorités sanitaires gouvernementales et les organisations internationales sont essentiels pour renforcer les capacités des laboratoires, renforcer les systèmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques et mettre en œuvre des interventions fondées sur des données probantes pour promouvoir une utilisation rationnelle des antibiotiques. Malgré certains défis, les opportunités futures pour TSARA sont encourageantes mais reposent sur un investissement financier et un leadership fort des différents acteurs de terrain et institutionnels pour garantir sa valeur ajoutée, sa durabilité et son extension potentielles dans les PRFI.

L'évaluation de l'impact et de l'efficacité de cette surveillance, c'est-à-dire le suivi des prescriptions d'antibiotiques et la vérification de leur conformité aux recommandations, doit encore être explorée, car les résultats de la dernière étude prouvent que les comportements des cliniciens influencent l'usage des antibiotiques et donc la résistance aux antibiotiques. Les autres objectifs de TSARA, que sont la description de l'écologie bactérienne et l'estimation du fardeau des infections à bactéries multi-résistantes n'ont pas été développés dans le cadre de cette thèse, mais feront l'objet de travaux ultérieurs dans le futur.

**TSARA (Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antibiotiques) est une surveillance clinico-biologique longitudinale, prospective, observationnelle et multicentrique centrée sur le laboratoire, et s'inscrit dans le cadre d'un programme de bon usage des antibiotiques à l'hôpital. TSARA est déployé à Madagascar et au Laos et a l'objectif de combiner les données cliniques avec les données de surveillance de laboratoire pour guider la pratique clinique, décrire l'écologie bactérienne et les profils de résistance locaux et identifier des actions et interventions de santé publique visant à limiter le fardeau de la résistance aux antibiotiques à l'hôpital. Trois différents questionnaires composent cette surveillance (1 questionnaire pour les données microbiologiques, 1 questionnaire pour les données cliniques et de prescriptions antibiotiques, 1 questionnaire pour les données de suivi).**

**La mise en place et le suivi du projet reposait sur une équipe pluridisciplinaire composée d'un microbiologiste, d'un infectiologue et d'un épidémiologiste.**

**L'application du protocole TSARA à Madagascar s'est concentrée sur la description des caractéristiques des antibiothérapies empiriques et sur les caractéristiques cliniques des 793 patients bénéficiant d'un traitement antibiotique empirique afin d'identifier les déterminants susceptibles d'influencer les changements de cette prescription à la réception des résultats de laboratoire dans les hôpitaux malgaches. Près de 80 % des antibiothérapies empiriques étaient à large spectre et plus des deux tiers des patients avaient leurs prescriptions empiriques d'antibiotiques modifiées à la réception des résultats de laboratoire. La ceftriaxone était l'antibiotique le plus couramment prescrit. Les facteurs favorisant étaient la présence de dispositifs invasifs, les patients traités avec au moins trois molécules antibiotiques empiriques et les services de pédiatrie. Les facteurs défavorisant étaient la disponibilité des résultats de l'antibiogramme, l'admission en service de Gynéco-Obstétrique, être transféré d'un autre hôpital et avoir pris des antibiotiques avant l'admission.**

**Les données issues de ce système de surveillance clinico-biologique ont montré que les habitudes de prescription d'antibiotiques des médecins, ici malgaches, étaient principalement motivées par l'évaluation clinique plutôt que par les résultats du laboratoire. L'implication des cliniciens, ainsi que l'exploration des comportements et des attitudes de prescripteurs, sont des éléments clés pour optimiser le bon usage des antibiotiques dans les PRFI.**

### 3.2. Système de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques, patient-centré : EPP de l'usage des antibiotiques à l'hôpital

Une approche différente mais complémentaire à celle de TSARA est la surveillance clinico-biologique centrée sur les patients. Cette approche peut être réalisée par l'intermédiaire d'une enquête de prévalence ponctuelle de l'usage des antibiotiques qui constitue l'un des modules de la surveillance GLASS de l'OMS (Figure 8). Ces enquêtes transversales sont intéressantes pour la production rapide de données avant d'obtenir une robustesse suffisante des systèmes longitudinaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques tels que TSARA. L'usage des antibiotiques étant le principal moteur de l'antibiorésistance, cette enquête a pour objectif principal d'estimer la prévalence de l'usage des antibiotiques à l'hôpital. Elle a été réalisée au Laos en mai 2023 à l'hôpital provincial de Luang Prabang. Il s'agit de la première étude de ce type conduite dans un site sous la tutelle du NCLE et appuyé par la Fondation Mérieux. L'étude a fait l'objet d'une publication scientifique comme article original dans le journal *BMC Infectious Diseases* en août 2024 (112)(Annexe 4).

Elias C, Thi Ha N, Sengvilaipaserth O, Phaychith A, Chansamouth V, Phongsavath V, Keohavong B, Detleuxay K, Maniphonh P, Soukhaseum T, Vanhems P, Babin FX. Antibiotic prescribing practices and antibiotic use quality indicators in Luang Prabang, Lao PDR: a point prevalence survey in a tertiary care hospital. *BMC Infect Dis*. 2024 Aug 13;24(1):818. doi: 10.1186/s12879-024-09614-4. PMID: 39138400; PMCID: PMC11321149.

Un aspect crucial de la lutte contre la résistance aux antibiotiques réside dans l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques. Les antibiotiques englobent un large éventail de sous-classes et de substances, chacune ayant son propre spectre d'activité. Ils ciblent souvent une variété d'agents pathogènes, et les bactéries peuvent développer divers mécanismes de résistance contre eux. En substance, l'utilisation inappropriée des antibiotiques est un phénomène répandu (113), notamment dans les PRFI, où les données sur la consommation et l'utilisation des antibiotiques sont rares (67,114). Pour combler cette lacune d'information et élaborer des politiques efficaces, l'OMS préconise une collecte de données harmonisée et des systèmes de surveillance solides. Les hôpitaux, avec leur diversité de populations de patients et leur utilisation importante d'antibiotiques, constituent des environnements propices pour décrire les profils de prescription des antibiotiques. En complément d'une description, la surveillance en contexte hospitalier facilite également la mise en œuvre d'interventions ciblées pour optimiser l'utilisation des antibiotiques. Cependant, la collecte continue dans le temps de données, nécessite des ressources, à l'instar de la surveillance TSARA, ce qui amène à l'exploration de méthodes de surveillance complémentaires telles que les EPP (48). Les EPP, utilisées avec succès dans les hôpitaux du monde entier, offrent un aperçu de l'utilisation des antibiotiques à un instant donné (48). L'Union européenne (via l'ECDC<sup>7</sup>) et les États-Unis (via le CDC<sup>8</sup>) ont mené des enquêtes continentales en utilisant cette méthodologie. L'OMS s'est efforcée de développer une méthodologie similaire, adaptée aux ressources disponibles dans les PRFI, tout en assurant la comparabilité avec les données des pays à revenu élevé (48). Cette approche encourage la standardisation, permettant des comparaisons significatives de l'utilisation des antibiotiques selon divers paramètres, y compris le temps, les hôpitaux, les districts, les pays et les régions. Des études menées par l'OMS dans des pays de la région du Pacifique occidental, notamment en Malaisie, au

<sup>7</sup> European Centre for Disease Prevention and Control (basé à Stockholm, Suède)

<sup>8</sup> Centre for Disease Prevention and Control (basé à Atlanta, États-Unis d'Amérique)

Japon, en Chine et au Vietnam, ont révélé des niveaux variables d'utilisation des antibiotiques dans les hôpitaux, allant de 28,5 % à 67,4 % (115–118). Encourager une utilisation appropriée des antibiotiques dans les secteurs de la santé humaine, animale et environnementale grâce à des activités coordonnées dans le cadre d'une approche Une Seule Santé inclut la mise en place de programmes de gestion des antibiotiques dans les établissements de santé (119,120) ; ces derniers étant décrits comme un ensemble cohérent d'activités visant à promouvoir l'utilisation responsable des antibiotiques (91). Évaluer la qualité des profils de prescription des antibiotiques à l'aide des EPP constitue un point de départ d'activités au sein des programmes de bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Au Laos, la mise en œuvre d'une EPP s'aligne parfaitement avec la stratégie nationale, comme en témoigne le Plan d'action national pour la résistance aux antibiotiques 2019-2023 du Laos et s'intègre dans l'objectif stratégique 4, Action 4.2 (60). En réalisant ces enquêtes, les pays non seulement recueillent des données individuelles de prescription antibiotiques, mais jettent également les bases pour des interventions ciblées, dans l'objectif d'améliorer les pratiques locales de prescription d'antibiotiques. Ces enquêtes peuvent être répétées périodiquement, permettant aux pays de suivre les progrès, d'évaluer l'impact des interventions et de garantir l'efficacité de leurs stratégies. En effet, Chansamouth *et al.* ont mené des enquêtes répétées sur une période de 4 ans au Laos, révélant une forte prévalence de l'utilisation des antibiotiques, dépassant 65 %, associée à des taux de conformité aux recommandations de bon usage des antibiotiques inférieurs à 30 % (121).

En comparaison avec d'autres établissements de santé au Laos (121), aucune estimation de l'utilisation des antibiotiques n'a été réalisée à l'hôpital provincial de Luang Prabang. Cette étude s'inscrit dans la continuité des enquêtes précédentes, par la réalisation d'une EPP à l'hôpital provincial de Luang Prabang, un hôpital de soins tertiaires situé dans la région nord du Laos avec pour objectif d'estimer la prévalence de l'usage des antibiotiques en employant la méthodologie de l'OMS (48). L'objectif ultime était d'amorcer des initiatives d'amélioration de l'usage et la qualité des prescriptions antibiotiques qui pourraient être mises en œuvre à Luang Prabang et à terme dans d'autres hôpitaux. Ce jeu de données peut servir de base pour élaborer et affiner des politiques spécifiques aux établissements concernant les antibiotiques et fournir une base pour mesurer les progrès.

### **3.2.1. Planification et mise en place sur le terrain**

L'hôpital de Luang Prabang a été choisi pour la réalisation de cette enquête. Ce choix a été fait en raison de l'appui de la Fondation Mérieux pour renforcer les capacités du laboratoire, de la volonté du directeur de l'hôpital de mener cette étude, et de la nécessité d'avoir une vision différente d'un centre de soin provincial distant de la capitale Vientiane. Il s'agit aussi d'un site sentinelle appuyé par le Fleming Fund au Laos. La Figure 22 situe la ville et l'hôpital de Luang Prabang au Laos.

Figure 22. Carte du Laos et du site de l’EPP, Luang Prabang, Laos, 2023



Avant de rencontrer l'équipe de direction de l'hôpital de Luang Prabang, le bureau local de la Fondation Mérieux au Laos s'est chargé préalablement d'informer et d'obtenir un accord de principe du ministère de la Santé du Laos et d'un officier technique du NCLE sur notre volonté de conduire une EPP. En octobre 2022, accompagnée du responsable et de deux membres du bureau local de la Fondation Mérieux au Laos, nous avons été à la rencontre du directeur, Dr Soukhaseum, et de la directrice adjointe, Dr Maniphonh, de l'hôpital provincial de Luang Prabang afin de leur présenter les objectifs et la méthodologie de l'EPP de l'usage des antibiotiques à l'hôpital. Après avoir obtenu leur approbation, nous avons constitué une équipe coordinatrice locale de l'étude, composée de la directrice adjointe et de la responsable du laboratoire de microbiologie Dr Phongsavath. Cette équipe était notre relais au niveau local pour la coordination et la mise en place de l'enquête sur le terrain. Plus précisément, l'équipe de coordination avait pour missions de :

- Recruter et consister une équipe d'enquêteurs en vue de la collecte des données le jour de l'enquête ;
- Participer à la planification de l'enquête (choix de la période, sélection des services éligibles) ;
- Informer les comités locaux si existants de la conduite de l'enquête ;
- Informer les chefs de chacun des services de l'hôpital de la conduite de l'enquête ;
- Recueillir les informations relatives aux données administratives de l'hôpital.

Sur conseil du directeur de l'hôpital et de l'équipe de coordination locale, nous avons convié tous les professionnels de santé disponibles et potentiellement impliqués dans l'étude pour une réunion préparatoire. Des cliniciens et des infirmières des différents services de l'hôpital étaient présents où nous avons exposé la problématique de l'antibiorésistance et l'usage inapproprié des antibiotiques, l'objectif principal de l'EPP, la méthodologie de l'étude, les retombées attendues et le calendrier prévisionnel (Figure 23).

**Figure 23.** Réunion de préparation de l'EPP à l'hôpital provincial de Luang Prabang, Luang Prabang, Laos, Octobre 2022



La Figure 24 décrit le schéma fonctionnel de l'organisation de l'EPP. La Fondation Mérieux est le promoteur de cette EPP au Laos et a bénéficié d'un financement dans le cadre d'une subvention nationale (Country Grant II Phase I, FF86-492) du Fleming Fund à hauteur de 2 077€ (2 500€). La mise en œuvre de la surveillance repose sur la nomination d'un investigateur principal, identifié pour coordonner les actions, la mise en œuvre et superviser l'avancement du projet et des inclusions dans l'établissement. Il veille à la nomination d'une équipe de coordination locale qui sera en charge du recrutement des enquêteurs pour la collecte des données. L'épidémiologiste (ou méthodologiste) vient en appui dans la conception du protocole de l'EPP, dans la validation et l'analyse statistique des données, en lien étroit avec l'investigateur principal. L'épidémiologiste participe aussi à la valorisation des travaux issus de cette enquête. La planification de l'étude consistait en quatre phases principales retracées dans la Figure 25 :

- Préparation de l'enquête (considérations éthiques et réglementaires, identification des enquêteurs, conception de l'enquête) ;
- Réalisation de l'enquête (collecte des données) ;
- Validation des données, analyse (saisie, nettoyage, stockage) et rapport des résultats à l'hôpital ;
- Diffusion et valorisation des résultats en dehors des hôpitaux participants, par exemple dans des rapports nationaux, lors de conférences scientifiques, et auprès des décideurs.

Figure 24. Schéma organisationnel de l'EPP, Luang Prabang, Laos, 2023

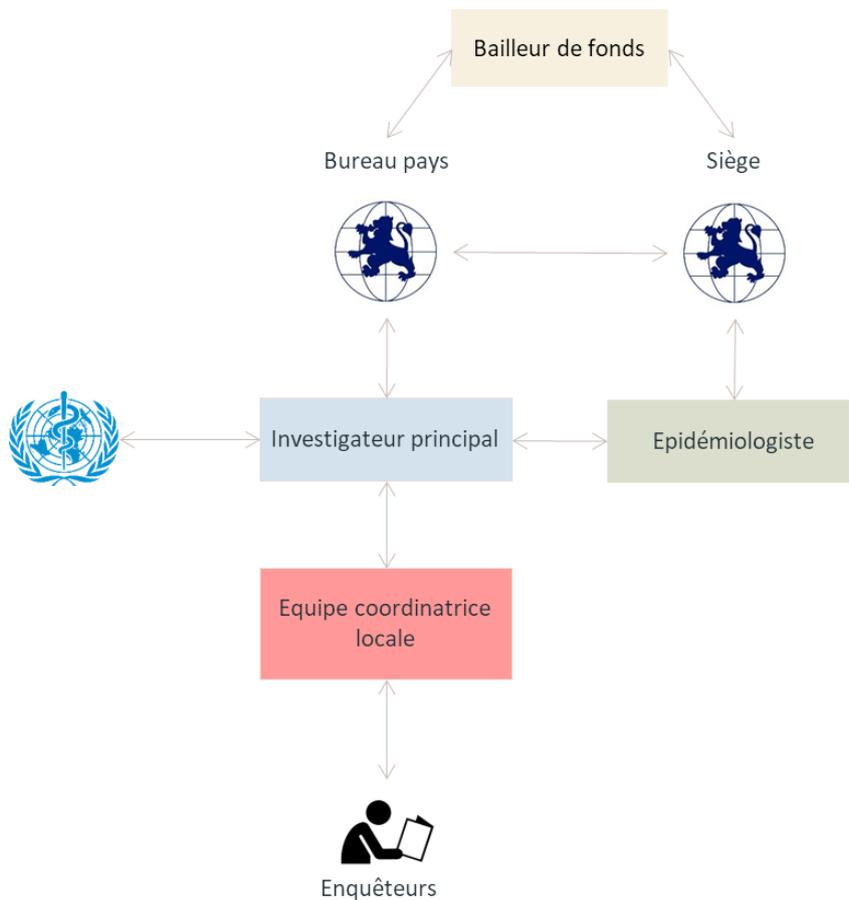
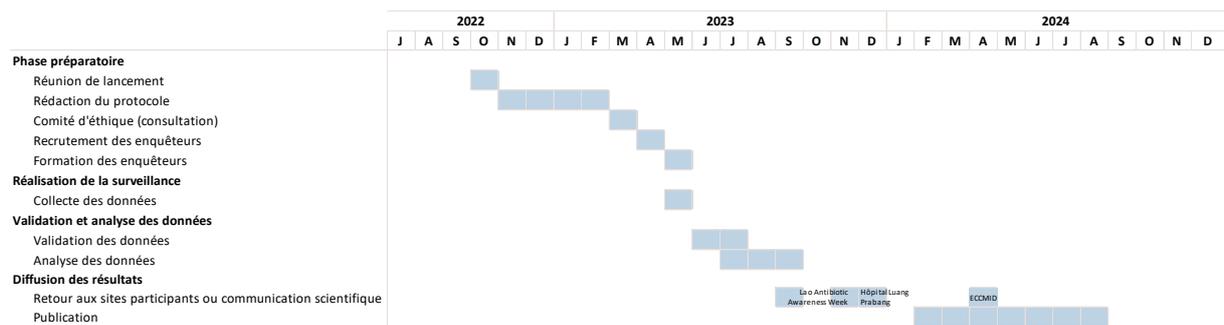


Figure 25. Calendrier prévisionnel de l'EPP de l'usage des antibiotiques à l'hôpital de Luang Prabang, Luang Prabang, Laos



### Considérations éthiques

L'aval du comité d'éthique et le consentement éclairé des patients individuels n'étaient pas nécessaires pour la surveillance de l'utilisation des antibiotiques au Laos, car cette activité a été mise en œuvre comme une surveillance s'inscrivant dans le soin courant du patient. La méthodologie de l'OMS, que nous avons employée ici, propose de collecter des informations uniquement à partir des dossiers médicaux des patients hospitalisés. Aucune information en sus en plus de celles déjà renseignées dans le cadre du soin courant du patient n'est collectée et les enquêteurs n'avaient pas de contact direct ou indirect avec les patients. L'identification des patients a été cryptée pour maintenir

l'anonymat et aucune donnée identifiante des patients n'a été collectée durant l'enquête. Cette dernière a été réalisée avec l'approbation de la direction de l'hôpital de Luang Prabang et la consultation du Comité National d'Éthique pour la Recherche en Santé et du ministère de la Santé du Laos. De plus, conformément au protocole de l'OMS (48), les considérations éthiques dépendent des exigences locales et nationales et n'était pas obligatoire puisque l'EPP a été conçue à des fins de surveillance de santé publique au Laos. Les Directives Internationales sur l'Éthique et la Recherche en Santé Impliquant la personne humaine stipulent aussi que ni une révision éthique ni une dérogation au consentement ne sont nécessaires lorsque l'étude est mandatée par les autorités nationales (122). Selon le Plan d'Action National 2019–2023 du Laos (60), les activités liées à l'antibiorésistance étaient couvertes par une politique nationale sur la surveillance et le contrôle des maladies infectieuses (mai 2014) et une loi sur la prévention et le contrôle des maladies infectieuses (novembre 2017). Compte tenu de tous ces éléments, le protocole de l'enquête n'a pas été soumis à une révision par un comité éthique et la collecte des données ne répondait pas aux exigences de consentement éclairé, conformément aux règlements internationaux, nationaux et locaux.

### **3.2.2. Méthodologie**

#### **3.2.2.1. Choix de la méthodologie d'enquête**

Dans le cadre de cette enquête, nous avons fait le choix de la méthodologie proposée par l'OMS (48) qui est une combinaison des protocoles d'EPP de l'ECDC (123), du Global PPS de l'Université d'Anvers (124), et du CDC (125), ainsi que de la méthodologie développée par le groupe Medicines Utilisation Research in Africa (MURIA) (126). Le protocole de l'OMS propose notamment de collecter un ensemble de variables de base et obligatoires, nécessaires pour l'analyse et l'interprétation des données, et permettant la mise en œuvre d'activités de suivi. Des variables optionnelles peuvent aussi être recueillies (par exemple, les résultats de microbiologie) pour affiner la compréhension de l'usage des antibiotiques à l'hôpital.

#### **3.2.2.2. Conception et cadre de l'étude**

L'étude a été conduite le 25 mai 2023 à l'hôpital provincial de Luang Prabang, un hôpital universitaire de 204 lits. Cet hôpital est un établissement de soins aigus situé dans la périphérie de la ville de Luang Prabang (population de 70 000 habitants), la quatrième ville la plus peuplée du Laos située dans la province de Luang Prabang (467 000 habitants en 2020). L'hôpital provincial de Luang Prabang comprend un hôpital pour adultes (150 lits), ainsi qu'un hôpital pédiatrique de 54 lits (limite d'âge pédiatrique de 15 ans). L'hôpital est équipé notamment d'une unité de soins intensifs, d'un service de maladies infectieuses, d'un service de chirurgie, d'un service de gynécologie et d'obstétrique, d'un service de médecine interne, d'un service de pédiatrie et de néonatalogie, d'une pharmacie et d'un laboratoire (Annexe 5). En 2023, 10 232 patients ont été admis, totalisant 40 011 journées d'hospitalisation. Comme le décrit le protocole de l'OMS, nous avons uniquement inclus les services d'hospitalisation conventionnelle dans cette enquête et exclu les services d'urgence et les services de chirurgie ambulatoire. Les données ont été collectées pour les patients hospitalisés dans tous les services inclus de l'hôpital et présents à 8h00 le jour de l'enquête (dénominateur). Des informations détaillées sur les patients et les antibiotiques ont été recueillies pour les patients ayant reçu un antibiotique à 8h00 le jour de l'EPP (numérateur).

### 3.2.2.3. Collecte de données

Six enquêteurs (trois médecins locaux, deux épidémiologistes (dont 1 du LOMWRU), un microbiologiste) ont mené cette enquête d'une journée, au cours de laquelle tous les services inclus devaient être audités une fois. Les enquêteurs ont été préalablement formés à la méthodologie et à la collecte de données avant le début de l'enquête. Trois questionnaires ont été remplis :

- le premier concernait des données au niveau de l'hôpital (Annexe 6),
- le deuxième concernait des données au niveau du service, telles que le nombre total de patients hospitalisés (Annexe 7).

Les données relatives aux caractéristiques au niveau de l'hôpital et au questionnaire de l'hôpital ont été obtenues auprès du service de gestion de l'hôpital. Les données au niveau du service ont été obtenues auprès de chaque service visité.

- Un troisième questionnaire concernait les données patient et comprenait quatre sous-questionnaires (Patient, Indication, Antibiotique et Microbiologie)(Annexes 8a, 8b, 8c, 8d). Ces derniers ont été préalablement traduits en langue lao pour limiter le biais de traduction lors de la collecte et pour reproduire le plus fidèlement les informations issues des dossiers médicaux. Aucune modification sur les choix et les modalités des variables n'a été faite par rapport aux variables définies dans le protocole de l'OMS (48).

Pour chaque patient présentant une prescription d'un traitement antibiotique à 8h00 le jour de l'EPP, nous avons recueilli des données incluant les caractéristiques initiales du patient (âge, sexe, date d'admission à l'hôpital, intervention chirurgicale depuis l'admission et présence de dispositifs invasifs), les antibiotiques prescrits et leur indication. Le type de traitement antibiotique a été renseigné selon qu'il s'agisse d'une infection communautaire ou une infection associée aux soins (IAS) ou d'une antibioprophylaxie (médicale ou chirurgicale). La prophylaxie médicale comprenait la prévention des infections opportunistes chez les patients immunodéprimés (par exemple, les patients atteints du VIH/SIDA), la prévention des infections bactériennes chez les patients atteints de cirrhose à un stade avancé, d'hémorragie digestive haute et de pancréatite nécrosante aiguë. La nature et la durée de la prophylaxie antibiotique et de l'antibiothérapie curative ont également été recueillies. Un formulaire pour renseigner les données microbiologiques a également été rempli pour les patients ayant eu des prélèvements envoyés au laboratoire pour l'identification de la bactérie par culture et réalisation de l'antibiogramme. Le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique ATC de l'OMS (version 2022) (127) a été utilisé pour classer les antibiotiques ainsi que la classification Access, Watch et Reserve (AWaRe) développée par l'OMS (97,128). Les enquêteurs ont recueilli des données à partir des dossiers médicaux. Les données ont été d'abord recueillies sur un questionnaire papier avant d'être saisies de façon anonymisée dans une application en ligne fournie par l'OMS (<https://amc-survey.voozahoo.net/amcsv/>).

### 3.2.2.4. Indicateurs de qualité de l'utilisation des antibiotiques

Les indicateurs de qualité de l'utilisation des antibiotiques concernaient la conformité aux recommandations de bon usage des antibiotiques chez les adultes et les enfants. Dans cette étude, les recommandations de bon usage des antibiotiques du Laos ont été utilisées pour évaluer la conformité des prescriptions antibiotiques chez les adultes et les enfants (84,85). La définition de la conformité aux recommandations de bon usage des antibiotiques a été adaptée de Willemsen *et al.* (129) et a été évaluée en fonction : (i) du diagnostic de l'infection, (ii) si une prophylaxie était indiquée, (iii) si un

antibiotique était justifié en fonction du diagnostic (iv) le type de population (adulte ou pédiatrie). Plusieurs antibiotiques commencés le même jour pour la même indication étaient considérés comme une association d'antibiotique. La conformité aux recommandations a été classée en trois niveaux : conformité totale, indiquant la sélection appropriée d'antibiotiques pour une infection ou une prophylaxie ; conformité partielle, signifiant au moins un choix d'antibiotique approprié dans les cas d'associations d'antibiotiques ; et non-conformité, englobant la prescription d'antibiotiques inutiles ou des écarts par rapport aux recommandations nationales.

### 3.2.2.5. Analyse des données

Cette étude a servi d'analyse exploratoire, visant à générer des hypothèses pour des initiatives futures en vue d'améliorer la qualité de l'utilisation des antibiotiques, compte tenu du nombre limité de patients inclus dans l'ensemble de données. La prévalence de l'utilisation des antibiotiques a été définie comme la proportion du nombre total de patients hospitalisés qui recevaient des antibiotiques à la date de l'enquête divisée par le nombre total de patients hospitalisés à 8h00 dans les services inclus. Nous avons analysé les antibiotiques les plus couramment prescrits et les raisons de leur utilisation, classés par type de service, indication d'utilisation des antibiotiques et diagnostic. Les variables catégorielles ont été présentées sous forme de proportions. Des analyses statistiques descriptives et univariées ont été réalisées à l'aide de Stata® version 18.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, États-Unis). Une analyse en correspondance multiples a été réalisée pour visualiser la conformité des recommandations par type de service et syndrome infectieux. Des analyses univariées ont été réalisées à l'aide du test du  $\chi^2$  ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et du test t de Student ou du test de Mann-Whitney (selon la nature de la variable ou la taille de l'échantillon) pour les variables quantitatives. Les Odds-Ratios associés à leurs intervalles de confiance à 95 % ont été estimés. Aucune analyse multivariée n'a été réalisée en raison de la nature exploratoire de cette enquête et de la petite taille de l'échantillon. Un degré de significativité inférieur à 0,05 a été considéré comme statistiquement significatif.

### 3.2.3. Résultats

Le 25 mai 2023, un total de 102 patients a été inclus dans l'enquête, dont 58 (56,9 %) à l'hôpital pour adultes de Luang Prabang et 44 (43,1 %) à l'hôpital pour enfants de Luang Prabang. Des antibiotiques ont été prescrits à 60 (58,8 %) patients avec 67 indications de traitement antibiotique. Vingt-sept (45,0 %) patients hospitalisés ont reçu un antibiotique, 25 (41,7 %) ont reçu deux antibiotiques et 8 (13,3 %) ont reçu trois antibiotiques. La prévalence la plus élevée d'utilisation d'antibiotiques était dans le service de chirurgie générale (14/15, 93,3 %), suivi du service de pédiatrie générale (18/25, 66,7 %). Seuls deux (3 %) échantillons ont été envoyés au laboratoire de bactériologie, dont l'un a montré une culture bactérienne positive pour *Escherichia coli* BLSE. La Figure 26 décrit le diagramme de flux de l'enquête. Le Tableau 15 présente les caractéristiques de base des données recueillies dans le cadre de l'enquête. Le sex-ratio était égal à 1,08 avec un âge médian de 32,5 ans, intervalle interquartile (IQR) [27,5 – 52] dans la population adulte et de 10 ans, IQR [0-15]) dans la population pédiatrique. La prévalence de l'utilisation d'antibiotiques ne différait pas selon le sexe, mais différait significativement chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale depuis leur admission à l'hôpital ( $p < 0,001$ ) et selon le type de service ( $p = 0,001$ ).

### Utilisation des antibiotiques et profils de prescription

Le Tableau 16 donne un aperçu de la classification des antibiotiques prescrits par sous-groupe thérapeutique ATC. Au total, 100 antibiotiques ont été prescrits, dont 41 (41,0 %) concernaient les céphalosporines de troisième génération. Les quatre principaux antibiotiques prescrits à l'hôpital étaient respectivement la ceftriaxone (36, 36,0 %), le métronidazole (18, 18,0 %), l'ampicilline (8, 8,0 %) et la gentamicine (8, 8,0 %). La prévalence de l'utilisation de la vancomycine et du méropénème était respectivement de 4 (4,0 %) et de 3 (3,0 %). Quarante-deux (82 %) prescriptions d'antibiotiques ont été administrées par voie parentérale. De plus, deux tiers des molécules étaient des antibiotiques à large spectre (63, 63,0 %). La ceftriaxone était l'antibiotique le plus fréquemment prescrit dans le service de gynécologie, l'unité de soins intensifs, la médecine générale et le service de chirurgie. Le sulfaméthoxazole-triméthoprimé était l'antibiotique le plus prescrit en service d'infectiologie, en traitement prophylactique contre la pneumocystose et la toxoplasmose chez les patients infectés par le VIH. L'ampicilline était l'antibiotique le plus prescrit en service de néonatalogie. Selon la classification AWaRe de l'OMS, 51 (51,0 %) molécules appartenaient à la catégorie Access, 49 (49,0 %) à la catégorie Watch et aucune à la catégorie Reserve. Sur les 100 prescriptions, 47 (47,0 %) concernaient des infections communautaires, 26 (26,0 %) une antibioprophylaxie chirurgicale, 13 (13,0 %) des infections associées aux soins impliquant principalement un sepsis clinique, et 5 (5,0 %) une prophylaxie médicale. De plus, parmi les prescriptions totales d'antibiotiques, 20 (20,0 %) concernaient une antibioprophylaxie de chirurgie gynéco-obstétrique, 17 (17,0 %) concernaient des infections intra-abdominales, dont 12 (70,6 %) étaient communautaires et 10 (10,0 %) concernaient le traitement d'une pneumonie ainsi que d'infections ostéo-articulaires (Tableau 17). Plus de la moitié des antibiotiques (58, 58,0 %) ont été prescrits à la population adulte (Tableau 18).

Le Tableau 19 montre la répartition des antibiotiques par code ATC et la durée d'utilisation des antibiotiques en prophylaxie chirurgicale. La céfazoline (code ATC : J01DB04) a été prescrite une fois, exclusivement dans le cas d'une arthrite septique. La ceftriaxone (code ATC : J01DD04) ainsi que le métronidazole (code ATC : J01XD01) et la gentamicine (code ATC : J01GB03) étaient les antibiotiques les plus couramment prescrits en prophylaxie chirurgicale obstétrique et gynécologique avec des doses multiples administrées sur plusieurs jours.

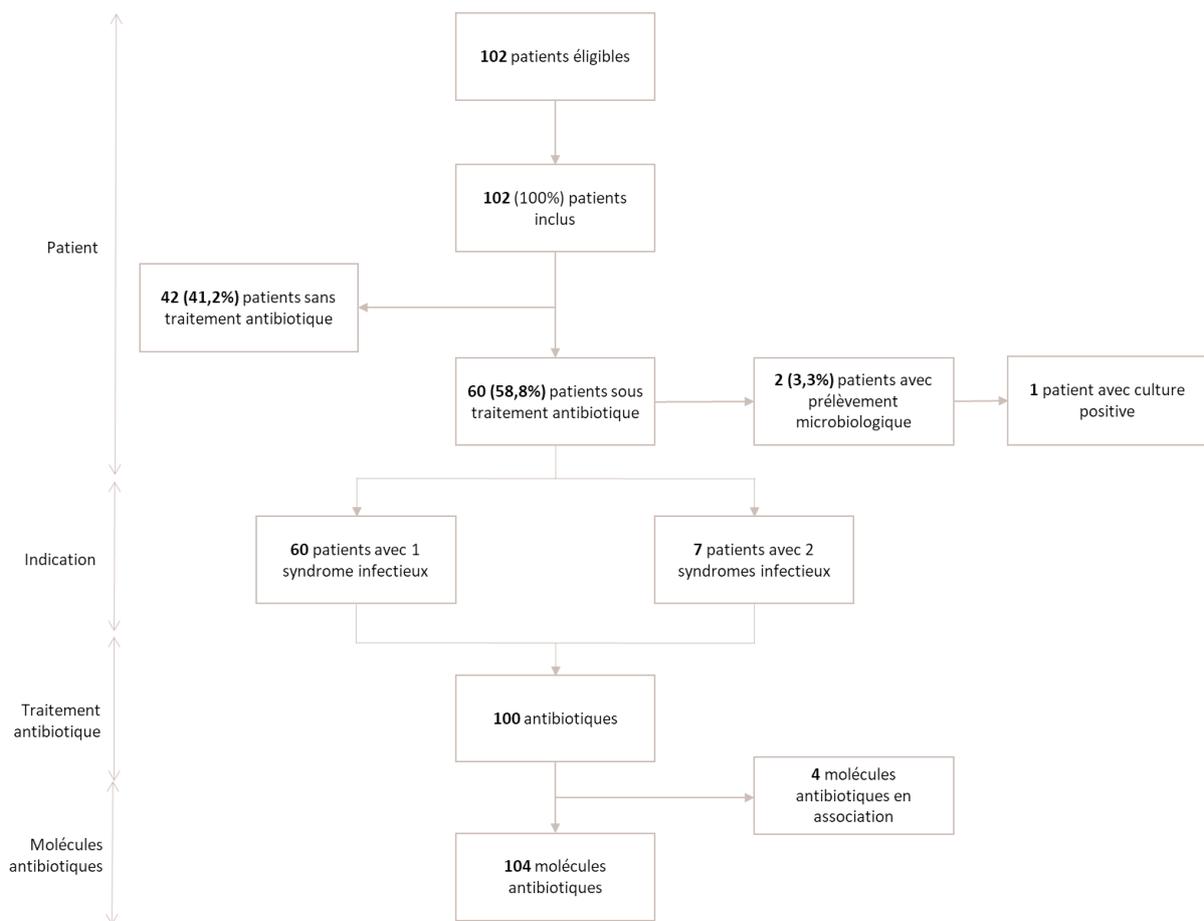
### Indicateur de qualité de la prescription d'antibiotiques

Le Tableau 20 présente les taux de conformité aux recommandations de prescription d'antibiotiques pour les différents diagnostics d'infections chez les patients pédiatriques et adultes. Soixante et une prescriptions d'antibiotiques (91,0 %) ont été évaluées et 6 (8,9 %) étaient dues à un diagnostic manquant ou indéfini. Au total, 9 (14,8 %) prescriptions d'antibiotiques étaient entièrement conformes, 10 (16,4 %) étaient partiellement conformes aux recommandations et 42 (68,8 %) n'étaient pas conformes. La conformité (partielle et totale) aux recommandations était plus élevée dans les services de pédiatrie (36,6 %) que dans les services adultes (25,8 %). Les prescriptions d'antibiotiques pour les infections du système nerveux central et le sepsis clinique étaient les plus conformes. Cependant, aucune prescription d'antibiotiques n'était conforme dans les cas d'infections gynéco-obstétricales, de neutropénie fébrile, d'infections du site opératoire, d'infection du site opératoire ostéo-articulaires ou de syndrome de réponse inflammatoire systémique.

Le graphique d'analyse des correspondances multiples de la Figure 27 illustre que les prescriptions d'antibiotiques pour le sepsis clinique nosocomial en néonatalogie étaient les plus

conformes aux recommandations, tandis que l'antibioprophylaxie chirurgicale dans la prévention des infections du site opératoire en gynécologie-obstétrique ne semblait pas conforme aux recommandations. Une prescription de ceftriaxone (OR = 0,22, IC95 % [0,07-0,73],  $p < 0,039$ ) et le groupe Watch de la classification AWaRe (ref : groupe Access, OR = 0,23, IC95 % [0,07-0,74],  $p = 0,049$ ) étaient significativement associés à une faible conformité aux recommandations, par rapport à une prescription d'ampicilline qui était associée à une conformité significativement plus élevée (OR = 9,23, IC95 % [1,66-51,46],  $p = 0,011$ ) aux recommandations.

Figure 26. Diagramme de flux des données de EPP sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023



**Tableau 15.** Description des données, EPP sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Nombre de patients hospitalisés inclus</b>	102	(100)
<b>Nombre de patients sous antibiotiques</b>	60	(58,8)
<b>Type de service</b>		
Pédiatrie	27	(26,5)
Médecine interne	24	(23,5)
Gynécologie-Obstétrique	21	(20,6)
Chirurgie	15	(14,7)
Néonatalogie	11	(10,8)
Unité de soins intensifs	2	(2)
Service des maladies infectieuses	2	(2)
<b>Sexe</b>		
Hommes	53	(52,0)
Femmes	49	(48,0)
<b>Âge médian [IQR] en années</b>	28	[15–43]
Dans la population adulte	33	[28–52]
Dans la population pédiatrique	10	[0–15]
<b>Catégorie d'âge</b>		
≤ 1 an	15	(14,7)
] 1 - 5 ] ans	3	(2,9)
] 5–15 ] ans	20	(19,6)
> 15 ans	64	(62,7)
<b>Délai médian entre la date d'admission et la date de l'enquête [IQR] en jours</b>	2	[1–5]
<b>Intervention chirurgicale depuis l'admission à l'hôpital</b>	21	(20,6)
<b>Dispositifs invasifs</b>		
Cathéter veineux périphérique	68	(66,7)
Sonde urinaire	2	(2,0)
Intubation	1	(1,0)
Cathéter veineux central	0	

IQR : Intervalle Interquartile

**Tableau 16.** Classification des antibiotiques prescrits par sous-groupe thérapeutique du système de classification ATC, EPP sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023

Antibiotique	Spectre	Code ATC	Catégorie AWaRe	Total		GynObs		ICUMix		MedGen		MedId		PedGen		PedNeo		Surgery	
				n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Ceftriaxone</b>	Large	J01DD04	Watch	36	(36,0)	10	(43,5)	1	(100)	5	(71,4)	1	(25,0)	7	(25,0)	1	(7,1)	11	(47,8)
<b>Métronidazole (IV)</b>	Étroit	J01XD01	Access	17	(17,0)	6	(26,1)	0		1	(14,3)	0		1	(3,6)	2	(14,3)	7	(30,4)
<b>Ampicilline</b>	Étroit	J01CA01	Access	8	(8,0)	0		0		0		0		2	(7,1)	6	(42,9)	0	
<b>Gentamicine</b>	Large	J01GB03	Access	8	(8,0)	5	(21,7)	0		0		0		0		1	(7,1)	2	(8,7)
<b>Cloxacilline</b>	Étroit	J01CF02	Access	6	(6,0)	0		0		0		0		6	(21,4)	0		0	
<b>Céfotaxime</b>	Large	J01DD01	Watch	5	(5,0)	0		0		0		0		1	(3,6)	4	(28,6)	0	
<b>Sulfaméthoxazole/ Triméthoprim</b>	Large	J01EE01	Access	4	(4,0)	0		0		0		2	(50,0)	2	(7,1)	0		0	
<b>Vancomycine (IV)</b>	Large	J01XA01	Watch	4	(4,0)	0		0		0		0		4	(14,3)	0		0	
<b>Méropénème</b>	Large	J01DH02	Watch	3	(3,0)	0		0		0		0		1	(3,6)	0		2	(8,7)
<b>Doxycycline</b>	Large	J01AA02	Access	2	(2,0)	1	(4,3)	0		0		1	(25,0)	0		0		0	
<b>Céfalexine</b>	Étroit	J01DB01	Access	2	(2,0)	1	(4,3)	0		0		0		1	(3,6)	0		0	
<b>Amoxicilline</b>	Étroit	J01CA04	Access	1	(1,0)	0		0		0		0		0		0		1	(4,3)
<b>Phénoxyéthylpénicilline</b>	Étroit	J01CE02	Access	1	(1,0)	0		0		0		0		1	(3,6)	0		0	
<b>Céfazoline</b>	Étroit	J01DB04	Access	1	(1,0)	0		0		0		0		1	(3,6)	0		0	
<b>Azithromycine</b>	Large	J01FA10	Watch	1	(1,0)	0		0		1	(14,3)	0		0		0		0	
<b>Métronidazole (O)</b>	Étroit	P01AB01	Access	1	(1,0)	0		0		0		0		1	(3,6)	0		0	
<b>Total</b>				100	(100)	23	(100)	1	(100)	7	(100)	4	(100)	28	(100)	14	(100)	23	(100)

Code ATC : code de classification anatomique, thérapeutique et chimique ; GynObs : service d'obstétrique et de gynécologie ; ICUMix : unité de soins intensifs ; MedGen : service de médecine interne ; MedId : service des maladies infectieuses ; PedGen : service de pédiatrie ; PedNeo : service de néonatalogie ; IV : voie intraveineuse ; O : voie orale

**Tableau 17.** Répartition des diagnostics d'infection par type d'indication des antibiothérapies, EPP sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023

Diagnostic	Antibiotiques		Usage curatif				Usage prophylactique		Autre indication d'utilisation d'antibiotiques			
	Total		CAI		HAI		MP				SP	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
<b>OBYG</b>	20	(20,0)	0		0		0		20	(76,9)	0	
<b>IA</b>	17	(17,0)	12	(25,5)	3	(23,1)	0		2	(7,7)	0	
<b>CSEP</b>	13	(13,0)	7	(14,9)	5	(38,5)	0		0		1	(11,1)
<b>PNEU</b>	10	(10,0)	8	(17,0)	0		2	(40,0)	0		0	
<b>BJ-O</b>	10	(10,0)	9	(19,1)	0		1	(20,0)	0		0	
<b>SST-O</b>	6	(6,0)	2	(4,3)	2	(15,4)	2	(40,0)	0		0	
<b>CNS</b>	4	(4,0)	4	(8,5)	0		0		0		0	
<b>SST-SSI</b>	4	(4,0)	0		2	(15,4)	0		2	(7,7)	0	
<b>UND</b>	4	(4,0)	0		0		0		0		4	(44,4)
<b>GI</b>	3	(3,0)	1	(2,1)	0		0		0		2	(22,2)
<b>ENT</b>	2	(2,0)	0		1	(7,7)	0		1	(3,8)	0	
<b>FN</b>	2	(2,0)	2	(4,3)	0		0		0		0	
<b>BJ-SSI</b>	1	(1,0)	0		0		0		1	(3,8)	0	
<b>PYE</b>	1	(1,0)	1	(2,1)	0		0		0		0	
<b>SIRS</b>	1	(1,0)	1	(2,1)	0		0		0		0	
<b>Manquant</b>	2	(2,0)	0		0		0		0		2	(22,2)
<b>Total</b>	100		47		13		5		26		9	

CAI : infection communautaire ; HAI : infection associée aux soins ; MP : prophylaxie médicale ; SP : prophylaxie chirurgicale ; OBYG : infections obstétricales ou gynécologiques ; IA : septicémie intra-abdominale, y compris hépatobiliaire ; CSEP : septicémie clinique (sepsis suspecté sans confirmation/résultats de laboratoire non disponibles, aucune hémoculture collectée ou hémoculture négative), à l'exclusion de la neutropénie fébrile ; PNEU : pneumonie ; BJ-O : arthrite septique, ostéomyélite, non liée à la chirurgie ; SST-O : cellulite, plaie, tissus mous profonds n'impliquant pas l'os, non liée à la chirurgie ; CNS : infections du système nerveux central ; SST-SSI : infection du site opératoire impliquant la peau ou les tissus mous mais pas l'os ; UND : indéfini ; site sans inflammation systémique ; GI : infections gastro-intestinales (e.g. salmonellose, diarrhée associée aux antibiotiques) ; ORL : Infections de l'oreille, du nez, de la gorge, du larynx et de la bouche ; FN : Neutropénie fébrile ou autre forme de manifestation d'infection chez un hôte immunodéprimé (e.g. VIH, chimiothérapie, etc.) sans site anatomique clair ; BJ-SSI : Arthrite septique, ostéomyélite du site chirurgical ; PYE : Infection symptomatique des voies urinaires supérieures (e.g. pyélonéphrite) ; SIRS : Réponse inflammatoire systémique sans site anatomique clair

**Tableau 18.** Indication de l'usage des antibiotiques par type de population, EPP sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023

	Antibiotiques		Usage curatif		Usage prophylactique		Autre indication d'utilisation d'antibiotiques					
	Total		CAI	HAI	MP	SP						
	n	%	n	%	n	%	n	%				
<b>Adultes</b>	58	(58)	18	(38,3)	4	(30,8)	5	(100)	25	(96,2)	6	(66,7)
<b>Enfants</b>	42	(42)	29	(61,7)	9	(69,2)	0		1	(3,8)	3	(33,3)
<b>Total</b>	100	(100)	47	(100)	13	(100)	5	(100)	26	(100)	9	(100)

CAI : infection communautaire ; HAI : infection associée aux soins ; MP : prophylaxie médicale ; SP : prophylaxie chirurgicale

**Tableau 19.** Répartition des antibiotiques par code ATC et durée d'utilisation des antibiotiques en antibioprophylaxie chirurgicale, EPP sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023

Antibiotiques	Code ATC	Total	BJ-SSI	ENT	IA	OBGY	SST-SSI
			Dose unique	Plusieurs doses sur plus d'un jour			
			n %	n %	n %	n %	n %
<b>Céfazoline</b>	J01DB04	1 (3,8)	1 (100)				
<b>Ceftriaxone</b>	J01DD04	12 (46,2)		1 (100)	1 (50,0)	9 (45,0)	1 (50,0)
<b>Gentamicine</b>	J01GB03	6 (23,1)				5 (25,0)	1 (50,0)
<b>Métronidazole</b>	J01XD01	7 (26,9)			1 (50,0)	6 (30,0)	
<b>Total</b>		26 (100)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	20 (100)	2 (100)

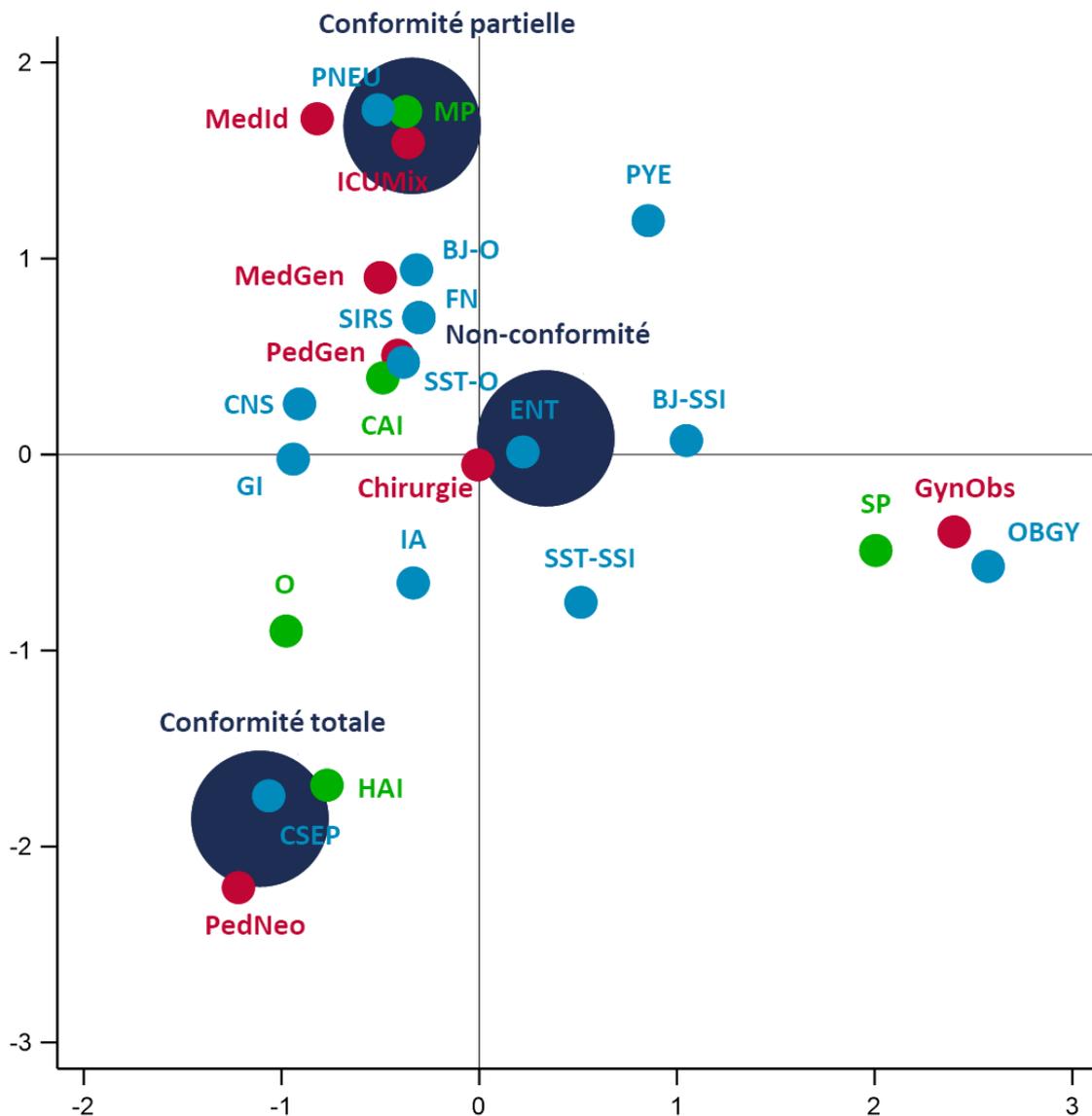
Code ATC : code de classification anatomique, thérapeutique et chimique ; BJ-SSI : arthrite septique, ostéomyélite du site chirurgical ; ENT : infections de l'oreille, du nez, de la gorge, du larynx et de la bouche ; IA : septicémie intra-abdominale, y compris hépatobiliaire ; OBGY : infections obstétricales ou gynécologiques ; SST-SSI : infection du site chirurgical impliquant la peau ou les tissus mous mais pas les os

**Tableau 20.** Évaluation de la conformité aux recommandations concernant les prescriptions d'antibiotiques (n=61) par diagnostic et type de population, EPP sur l'usage des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023

Diagnostic	Enfants			Adultes			Total			
	Aucune	Partielle	Totale	Aucune	Partielle	Totale	Aucune	Partielle	Totale	Total
	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n
<b>BJ-O</b>	5 (83,3)	0	1 (16,7)	1 (100)	0	0	6 (85,7)	0	1 (14,3)	7
<b>BJ-SSI</b>	1 (100)	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	1
<b>CNS</b>	1 (50,0)	0	1 (50,0)	0	1 (100)	0	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	3
<b>CSEP</b>	4 (44,4)	5 (55,6)	0	0	0	0	4 (44,4)	5 (55,6)	0	9
<b>ENT</b>	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)	1 (50,0)	0	1 (50,0)	2
<b>FN</b>	1 (100)	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	1
<b>GI</b>	0 0	1 (100)	0	1 (100)	0	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	2
<b>IA</b>	0 0	1 (100)	0	6 (75,0)	2 (25,0)	0	6 (66,7)	3 (33,3)	0	9
<b>OBGY</b>	0	0	0	9 (100)	0	0	9 (100)	0	0	9
<b>PNEU</b>	3 (75,0)	0	1 (25,0)	2 (40,0)	0	3 (60,0)	5 (55,6)	0	4 (44,4)	9
<b>PYE</b>	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	1 (100)	1
<b>SIRS</b>	1 (100)	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	1
<b>SST-O</b>	2 (66,7)	0	1 (33,3)	2 (100)	0	0	4 (80,0)	0	1 (20,0)	5
<b>SST-SSI</b>	0	0	0	2 (100)	0	0	2 (100)	0	0	2
<b>Total</b>	19 (63,3)	7 (23,3)	4 (13,3)	23 (74,2)	3 (9,7)	5 (16,1)	42 (68,9)	10 (16,4)	9 (14,8)	61

OBGY : infections obstétricales ou gynécologiques ; IA : septicémie intra-abdominale, y compris hépatobiliaire ; CSEP : septicémie clinique (infection sanguine suspectée sans confirmation/résultats de laboratoire non disponibles, aucune hémoculture prélevée ou hémoculture négative), à l'exclusion de la neutropénie fébrile ; PNEU : pneumonie ; BJ-O : arthrite septique, ostéomyélite, non liée à la chirurgie ; SST-O : cellulite, plaie, tissus mous profonds n'impliquant pas l'os, non liée à la chirurgie ; CNS : infections du système nerveux central ; SST-SSI : infection du site chirurgical impliquant la peau ou les tissus mous mais pas l'os ; UND : complètement indéfini ; site sans inflammation systémique ; GI : infections gastro-intestinales (par exemple, salmonellose, diarrhée associée aux antibiotiques) ; ENT : infections de l'oreille, du nez, de la gorge, du larynx et de la bouche ; FN : neutropénie fébrile ou autre forme de manifestation d'infection chez un hôte immunodéprimé (par exemple, VIH, chimiothérapie, etc.) sans site anatomique clair ; BJ-SSI : arthrite septique, ostéomyélite du site chirurgical ; PYE : infection symptomatique des voies urinaires supérieures (par exemple, pyélonéphrite) ; SIRS : réponse inflammatoire systémique sans site anatomique clair

Figure 27. Analyse des correspondances multiples de la conformité aux recommandations par indication, diagnostic et type de service, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023



GynObs : service d'obstétrique et de gynécologie ; ICUMix : unité de soins intensifs ; MedGen : service de médecine interne ; MedId : service des maladies infectieuses ; PedGen : service de pédiatrie ; PedNeo : service de néonatalogie ; CAI : infection communautaire ; HAI : infection associée aux soins ; MP : prophylaxie médicale ; SP : prophylaxie chirurgicale ; OBGY : infections obstétricales ou gynécologiques ; IA : septicémie intra-abdominale, y compris hépatobiliaire ; CSEP : septicémie clinique (infection sanguine suspectée sans confirmation de laboratoire/sans résultats disponibles, aucune hémoculture collectée ou hémoculture négative), à l'exclusion de la neutropénie fébrile ; PNEU : pneumonie ; BJ-O : arthrite septique, ostéomyélite, non liée à la chirurgie ; SST-O : Cellulite, plaie, tissus mous profonds n'impliquant pas l'os, non liée à la chirurgie ; CNS : Infections du système nerveux central ; SST-SSI : Infection du site chirurgical impliquant la peau ou les tissus mous mais pas l'os ; GI : Infections gastro-intestinales (par exemple, salmonellose, diarrhée associée aux antibiotiques) ; ORL : Infections de l'oreille, du nez, de la gorge, du larynx et de la bouche ; FN : Neutropénie fébrile ou autre forme de manifestation d'infection chez un hôte immunodéprimé (par exemple, VIH, chimiothérapie, etc.) sans site anatomique clair ; BJ-SSI : Arthrite septique, ostéomyélite du site chirurgical ; PYE : Infection symptomatique des voies urinaires supérieures (par exemple, pyélonéphrite) ; SIRS : Réponse inflammatoire systémique sans site anatomique clair

### 3.2.4. Discussion

Cette étude, la première à utiliser la méthodologie de l'EPP de l'OMS au Laos, a montré une prévalence de l'utilisation d'antibiotiques à l'hôpital provincial de Luang Prabang de 58,8 %, ce qui démontre des résultats inférieurs à ceux des enquêtes menées dans d'autres hôpitaux du Laos où la prévalence était égale à 69,7 %, 74,3 % et 72,9 % en 2020, 2021 et 2022, respectivement (130). Cependant, il convient de noter que la prévalence globale de l'utilisation d'antibiotiques estimée à l'hôpital provincial de Luang Prabang dépassait celle rapportée dans les hôpitaux des pays à revenu élevé où la prévalence n'atteint pas 50 % (92). La proportion d'utilisation d'antibiotiques variait de 37 % dans les pays d'Asie de l'Est et du Sud (29 hôpitaux) à 42 % dans neuf pays d'Asie occidentale et centrale (27 hôpitaux) (92).

La prévalence plus élevée de prescription d'antibiotiques observée dans cette enquête, ainsi que dans les enquêtes menées dans d'autres hôpitaux des PRFI, par rapport aux pays à revenu élevé, peut être le signe d'une charge plus importante de maladies infectieuses, de maladies plus graves ou de politiques de prescription d'antibiotiques moins strictes. Moins de 15 % des prescriptions d'antibiotiques étaient entièrement conformes aux recommandations actuelles (84,85), ce qui est deux fois moins que les estimations précédentes dans d'autres établissements de santé au Laos (121), ou dans d'autres pays d'Asie du Sud-Est (116,118). Ces faibles estimations pourraient s'expliquer par un manque d'informations sur les recommandations et par un accès limité aux antibiotiques dans l'hôpital de Luang Prabang ou par des pénuries survenues au moment de l'enquête de ciprofloxacine, de céphalexine et de doxycycline qui ont pu entraver la prescription de ces médicaments, pourtant préconisés dans les recommandations. Il est clairement prouvé que le respect des recommandations améliore l'utilisation des antibiotiques (131). Une meilleure diffusion des recommandations ainsi qu'une sensibilisation, une éducation et un engagement politique accrus pourraient également aider les prescripteurs dans leur prise de décision clinique et donc optimiser l'utilisation des antibiotiques.

Il est intéressant de noter que cette étude a révélé une proportion plus élevée de prescriptions d'antibiotiques à des fins de prophylaxie médicale et chirurgicale par rapport à plusieurs autres études en dehors du Laos (132,133). Cependant, cette étude n'a pas investigué les raisons de l'utilisation d'antibiotiques à des fins prophylactiques, ce qui justifie une enquête plus approfondie pour déterminer si la proportion actuelle d'antibiotiques utilisés à des fins prophylactiques est appropriée ou nécessite une intervention. Notamment, les prescriptions pour le traitement des infections associées aux soins étaient plus faibles dans cette étude par rapport à d'autres contextes, mais associées à une meilleure conformité aux recommandations.

Étonnamment, la majorité des antibiotiques dans les hôpitaux de Luang Prabang étaient administrés par voie parentérale. Cette tendance est cohérente avec les estimations précédentes (121) et avec une enquête menée en 2017 dans des hôpitaux de soins aigus belges, où les antibiotiques ont été administrés par voie parentérale à 64,6 % des patients (100). Il est probable que la proportion élevée d'antibiotiques administrés par voie parentérale soit en partie attribuée à l'utilisation fréquente de ceftriaxone, de métronidazole et d'autres antibiotiques parentéraux pour lesquels il n'existe pas de formulations orales équivalentes (134). Ce mode de prescription peut également être attribué à la croyance de la population dans l'efficacité supérieure des médicaments administrés par voie parentérale. Cependant, des études ont montré que les traitements par voie orale peuvent réduire le risque d'infections associées aux soins et offrent des avantages à la fois cliniques et économiques (135).

Néanmoins, une ré-évaluation par le clinicien de la nécessité d'un traitement parentéral pourrait favoriser l'utilisation accrue du traitement par voie orale lorsque cela est approprié et donc réduire le fardeau de la résistance aux antibiotiques.

L'utilisation massive d'antibiotiques à large spectre dans la catégorie Watch de la classification AWaRe de l'OMS (97) – principalement des céphalosporines de troisième génération – concorde avec les résultats d'autres enquêtes sur l'utilisation d'antibiotiques menées dans les pays asiatiques et africains, mais contraste avec l'utilisation plus élevée de pénicillines à spectre étroit et de combinaisons pénicilline-inhibiteur d'enzyme observées dans le Global-PPS 2015 (92). Des niveaux élevés d'utilisation de céphalosporines de troisième génération entraînent de manière significative l'augmentation des entérobactéries productrices de BLSE, également au Laos (136). Chansamouth *et al.* ont montré que la proportion d'*Escherichia coli* producteurs de BLSE parmi les isolats cultivés d'*E. coli* dans les hémocultures augmente d'année en année, passant de 7 % en 2004 à 35 % en 2016 (121). L'une des raisons de la prescription fréquente d'antibiotiques à large spectre dans cette étude pourrait être la prévalence élevée de la résistance aux antibiotiques parmi plusieurs agents pathogènes clés ainsi que la disponibilité de ces médicaments dans les hôpitaux. L'utilisation judicieuse d'antibiotiques à large spectre peut être soutenue par une utilisation plus importante de services de laboratoire de microbiologie clinique (79). Ces résultats peuvent être utilisés collectivement pour éclairer les recommandations thérapeutiques empiriques au sein de l'hôpital et pour optimiser le traitement des patients (98). Ces recommandations devraient s'aligner sur les recommandations fournies par la liste des médicaments essentiels de l'OMS, qui préconise l'utilisation d'antibiotiques classés dans le groupe Access qui présentent généralement un spectre d'activité étroit (97,109).

L'enquête Global-PPS 2015 a démontré que dans 53 pays, 37,9 % des prescriptions d'antimicrobiens à visée curative étaient basées sur des résultats microbiologiques (92). En revanche, dans cette enquête, nous avons constaté que moins de 5 % des prescriptions à l'hôpital de Luang Prabang étaient basées sur des résultats microbiologiques, ce qui souligne à quel point les services de laboratoire sont négligés dans ce contexte. La forte prévalence des antibiothérapies à large spectre peut être liée à l'utilisation limitée des services de laboratoire dans les hôpitaux. Par conséquent, nous suggérons de renforcer les services de microbiologie clinique, d'encourager les cliniciens à les utiliser et d'élaborer, de diffuser et de mettre à jour régulièrement des recommandations sur l'utilisation des antibiotiques pour éclairer les décisions de traitements empiriques à l'hôpital. Les recommandations de bon usage des antibiotiques en pratique clinique ont le potentiel d'améliorer la qualité des soins en améliorant la prise de décision et donc la prescription d'antibiotiques. Ces recommandations sont d'autant plus importantes dans les zones où les capacités de laboratoire et les ressources en infectiologie médicale sont limitées (131).

Les recommandations internationales et nationales en matière d'antibioprophylaxie chirurgicale recommandent l'administration d'une dose unique d'antibiotique à spectre étroit dans les 24 heures préopératoires (84,110). Cependant, l'antibioprophylaxie chirurgicale à l'hôpital de Luang Prabang était souvent prescrite pour des durées supérieures à une journée et impliquait fréquemment l'utilisation d'antibiotiques à large spectre tels que la ceftriaxone et le métronidazole. Une antibioprophylaxie chirurgicale prolongée n'est pas bénéfique pour le patient mais augmente le risque de résistance aux antibiotiques et d'événements indésirables, notamment de lésions rénales aiguës et d'infections à *Clostridioides difficile* (137). Nous suggérons que l'adoption et la mise en œuvre de

recommandations d'antibioprophylaxie chirurgicale à l'hôpital provincial de Luang Prabang représentent une opportunité vitale pour améliorer la sécurité des patients et contrôler la résistance aux antibiotiques.

Comme de nombreux PRFI, le Laos a du mal à mettre en œuvre des stratégies de lutte contre l'antibiorésistance, en particulier dans les hôpitaux. Les activités de gestion des antibiotiques visant à promouvoir l'utilisation rationnelle des antibiotiques dans les hôpitaux restent rares et, à notre connaissance, aucune activité de ce type n'était en place au cours de la période couverte par l'enquête à l'hôpital provincial de Luang Prabang. La création et le renforcement de comités hospitaliers du médicament et des anti-infectieux pour superviser l'utilisation des antibiotiques et proposer des interventions pour le respect des recommandations, représenteraient un progrès significatif.

Cette étude comporte plusieurs limites. Premièrement, en raison du design transversal, nous n'avons recueilli que des données sur la prescription d'antibiotiques dans chaque service pendant une seule journée, ce qui rend difficile de déterminer si les pratiques de prescription observées étaient représentatives des pratiques habituelles. Deuxièmement, nous n'avons pas mesuré la sévérité de l'infection, la durée d'utilisation des antibiotiques, ni si le personnel clinique modifiait la voie d'administration des antibiotiques au fil du temps ou ajustait les prescriptions d'antibiotiques en fonction des résultats des tests microbiologiques après l'EPP. Troisièmement, la conformité aux recommandations a été évaluée par rapport aux recommandations nationales, en raison de l'absence de recommandations locales. De plus, les profils de résistance à l'hôpital de Luang Prabang peuvent différer de ceux des autres établissements de santé du Laos. La conformité des recommandations de bon usage des antibiotiques a été déterminée uniquement par la sélection des molécules antibiotiques, sans tenir compte du dosage, de la durée ou de la voie d'administration, ce qui peut biaiser les résultats. Enfin, seules les variables obligatoires et celles du questionnaire de microbiologie du protocole de l'OMS ont été collectées dans cette enquête.

En conclusion, cette étude a montré une prévalence importante de l'usage des antibiotiques au Laos, en particulier ceux à large spectre, avec un faible respect des recommandations de bon usage. Ces résultats soulignent l'importance de sensibiliser et de soutenir les interventions du programme de gestion des antibiotiques en milieu hospitalier. Les données recueillies dans notre enquête peuvent servir d'amorce pour une série d'EPP afin de suivre les profils de prescription d'antibiotiques et d'évaluer l'impact des interventions pour améliorer leur usage au fil du temps au Laos. Pour garantir l'efficacité de programmes de bon usage des antibiotiques, il est impératif d'allouer des ressources à l'élaboration et à la révision de recommandations de bon usage des antibiotiques fondées sur des données probantes et adaptées aux profils de résistance locaux. La mise à disposition de recommandations génériques, approuvées par les autorités sanitaires nationales, peut donner confiance aux cliniciens concernant les meilleures pratiques, améliorant ainsi la précision des diagnostics et des traitements antibiotiques. En outre, des efforts devraient être déployés pour mieux documenter les profils de prescriptions antibiotiques, encourager l'utilisation des tests microbiologiques et fournir un soutien aux services de laboratoire microbiologique.

L'enquête de prévalence est un système de surveillance clinico-biologique, centré sur le patient, employant un design transversal. Une enquête ponctuelle de prévalence des antibiotiques a été menée auprès des patients hospitalisés de l'hôpital provincial de Luang Prabang au Laos le 25 mai 2023. La méthodologie de l'OMS a été utilisée. Tout patient hospitalisé à l'hôpital provincial de Luang Prabang et présent à 8h00 du matin était éligible à l'étude.

La mise en place reposait notamment sur une équipe coordinatrice au niveau local et la collecte des données a été effectuée par six enquêteurs.

Au total, 102 patients ont été inclus dans l'étude dont 60 (58,8%) était sous antibiotiques. La ceftriaxone était l'antibiotique le plus couramment utilisé ; principalement pour le traitement d'infections communautaires et l'antibioprophylaxie chirurgicale. Moins de 15% des prescriptions d'antibiotiques étaient conformes aux recommandations de bon usage des antibiotiques.

Il est nécessaire d'explorer davantage les facteurs contribuant à la forte prévalence de l'utilisation d'antibiotiques et d'élaborer des stratégies pour une utilisation raisonnée des antibiotiques à l'hôpital. Le suivi et l'évolution des pratiques professionnelles peuvent être faits par des EPP répétées au cours du temps et à fréquence régulière selon un plan d'action défini.

### 3.3. Efficience et enjeux des systèmes de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques dans les pays à ressources limitées

Les deux systèmes de surveillance clinico-biologiques présentés révèlent plusieurs résultats significatifs. D'une part, on constate un manque notable de communication et de collaboration entre biologistes et cliniciens, ce qui se traduit par une faible implication des prescripteurs auprès des laboratoires et réciproquement. Ce manque de coordination est accentué par l'absence d'envoi systématique des prélèvements au laboratoire par les cliniciens, limitant ainsi l'accès à des informations cruciales pour un diagnostic biologique précis et une prise en charge appropriée des patients à l'hôpital. En conséquence, les prescriptions d'antibiotiques ne sont souvent pas conformes aux recommandations, car elles ne tiennent pas compte des profils de résistance locaux, pourtant essentiels pour guider le choix des antibiothérapies empiriques. Par ailleurs, l'adaptation des antibiothérapies en fonction des résultats des laboratoires reste insuffisante, alors que c'est un moyen efficace pour limiter la pression de sélection des antibiotiques à large spectre et freiner la propagation des bactéries multi-résistantes. La ceftriaxone, un antibiotique à large spectre appartenant à la catégorie Watch de la classification AWaRe de l'OMS, est l'antibiotique le plus prescrit, tant au Laos qu'à Madagascar. Moins de 60 % des prescriptions appartiennent à la catégorie Access de la classification AWaRe, bien en deçà de l'objectif fixé par l'OMS (95), suggérant la nécessité d'améliorer l'utilisation appropriée des antibiotiques. Cette situation est aggravée par l'absence de protocoles locaux et par des recommandations nationales qui ne tiennent suffisamment pas compte des données de surveillance disponibles. De plus, la combinaison d'antibiotiques est fréquemment utilisée sans justification claire. Le secteur gynéco-obstétrique se distingue particulièrement par des prescriptions inappropriées, notamment en antibioprofylaxie chirurgicale, où les pratiques actuelles, comme la durée prolongée et l'absence de dose unique, ne sont pas conformes aux recommandations en vigueur.

Les systèmes de surveillance clinico-biologique, tels que TSARA et l'EPP, ont le potentiel de combler les lacunes des systèmes basés uniquement sur les données du laboratoire en offrant une meilleure compréhension de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques et répondent aux objectifs du Plan d'action global de l'OMS et des plans nationaux en liant les données microbiologiques aux données cliniques. Par exemple, TSARA peut être aisément déployé dans les structures de santé existantes, notamment au Laos et à Madagascar, où des réseaux de laboratoires comme RESAMAD facilitent cette mise en œuvre et garantissent une **standardisation des procédures** et de la qualité des laboratoires. Ces laboratoires, souvent utilisés comme sites sentinelles pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques (par exemple, dans le cadre du système GLASS-AMR de l'OMS), fournissent une infrastructure déjà en place, réduisant ainsi la nécessité de créer de nouvelles installations coûteuses. Bien qu'appartenant à un réseau, la **capacité de laboratoire** peut tout de même différer aussi entre les différents établissements participants à TSARA. Aussi, les programmes efficaces de surveillance de la résistance aux antibiotiques nécessitent non seulement des procédures de laboratoire standardisées, mais aussi une mise en œuvre complète de la **gestion du laboratoire** associée à un système de management de la qualité du laboratoire afin de garantir la comparabilité des données produites. Cela implique de superviser toutes les étapes des pratiques de diagnostic, depuis la sélection, la collecte des échantillons jusqu'à la rédaction et l'interprétation des résultats. Par exemple, les bonnes pratiques de prélèvements consistant à obtenir deux ou plusieurs flacons hémocultures avant l'administration d'antibiotiques n'est pas une pratique usuelle et homogène dans tous les établissements à Madagascar et au Laos (138). Les contraintes incluent les coûts, le

remboursement des tests diagnostiques microbiologiques, la chaîne d'approvisionnement des consommables, le transport des échantillons, et un manque de sensibilisation et de formation du personnel. La capacité de réalisation des examens de laboratoires dépend aussi fortement d'un approvisionnement adéquat de réactifs et de consommables, que ce soit à des fins de diagnostic et ou de surveillance.

La **pénurie de personnel** de laboratoire suffisamment formé et qualifié pose un défi majeur pour les efforts de collecte de données sur la résistance aux antibiotiques. Les subtilités de la réalisation de cultures bactériennes et des antibiogrammes nécessitent un certain niveau de connaissance et d'expertise, et l'insuffisance de personnel formé peut entraîner des erreurs, des incohérences et une qualité globale inférieure des données. Au delà de ces aspects techniques, se conjugue un très fort déficit de personnel médical spécialisé en microbiologie au sein des laboratoires, rendant difficile le dialogue clinico-biologique. Principalement au Laos, les techniciens occupent la fonction de responsable du laboratoire par défaut de personnel médical qualifié. A cela peut s'ajouter aussi un **défaut de sensibilisation** et une compréhension insuffisante de la problématique de la résistance aux antibiotiques et de la surveillance épidémiologique parmi le personnel de laboratoire pouvant entraver une collecte efficace des données. Ce manque de sensibilisation peut conduire à une adhésion sous-optimale aux protocoles, à un rapport insuffisant des résultats, et à un engagement global réduit envers les objectifs de la surveillance de la résistance aux antibiotiques. Cette formation, éducation et sensibilisation inadéquate touche aussi les prescripteurs qui aussi **manquent d'engagement** pour améliorer leurs pratiques professionnelles et l'usage des antibiotiques, ce qui représente une menace non négligeable dans l'aboutissement des projets liés à la résistance aux antibiotiques. Les prescripteurs étant l'un des maillons clé, leur implication demeure indispensable.

La mise en place de ces systèmes, parallèlement au renforcement des capacités des laboratoires dans les pays à ressources limitées, permet toutefois de maximiser les opportunités de **production rapide de données** exploitables pour améliorer les prescriptions antibiotiques. Ces données consolidées ont d'ailleurs bénéficié d'un **appui épidémiologique** lors la conception, la mise en place des études et lors du nettoyage, de l'analyse et de l'interprétation des données, œuvrant significativement dans la qualité et la validité des données ce qui représente un atout majeur de cette surveillance où souvent seule la validation microbiologique est réalisée dans les PRFI. Bien que l'appui épidémiologique pour la validation et le nettoyage des données avant toute analyse soit indispensable et représente l'un des atouts majeurs de nos surveillances clinico-biologiques, cette expertise n'est pas toujours présente ou en nombre dans les PRFI. Le manque de personnel qualifié et de compétences spécialisées dans la gestion et l'analyse des données représente une barrière significative pour la gouvernance des systèmes de surveillance. Les équipes manquent souvent de formation en épidémiologie et en gestion des bases de données ou en interprétation des résultats, compromettant la capacité à mener une surveillance de qualité et à proposer des interventions fondées sur des résultats valides.

Un autre avantage clé de ces systèmes est qu'ils améliorent **la communication et la collaboration entre cliniciens et le personnel du laboratoire**, favorisant un échange plus fréquent et plus précis des informations. Cela conduit par conséquent à une meilleure validation microbiologique et épidémiologique des données, tout en permettant d'apparier les informations du laboratoire à celles sur l'usage des antibiotiques. Ce renforcement des liens contribue également à une amélioration

des pratiques de diagnostic et de surveillance, permettant une prise en charge plus rapide et plus efficace des patients. Ces systèmes sont également relativement **peu coûteux**, ne nécessitant **pas de personnel dédié** pour la mise en œuvre des protocoles et la collecte des données. Un autre atout majeur est leur intégration systématique dans le flux de routine, assurant une surveillance continue et adaptée aux contextes des PRFI. TSARA et l'EPP, tous deux préconisent une **approche pragmatique** avec une priorité à l'amélioration des pratiques locales de diagnostic et de prescription d'antibiotiques, grâce à la collecte conjointe de données clinico-biologiques et à un **retour rapide** aux cliniciens. Ces données peuvent être régulièrement communiquées aux médecins locaux et aux équipes de prévention et de contrôle des infections et aux membres des comités des médicaments ou antibiotiques. La relative simplicité de la collecte des données favorise la durabilité, maximise la participation et assure l'évolutivité du système.

Néanmoins, bien que TSARA et l'EPP soient conçus pour être aussi efficaces que possible afin de pouvoir être intégré dans le quotidien du personnel hospitaliers, les enquêteurs effectuent la collecte en complément de leur travail de routine nécessitant une rémunération adéquate et nécessaire pour maintenir la surveillance, pouvant être perçu comme un obstacle non négligeable à la pérennité de ces systèmes.

TSARA et l'EPP utilisent des méthodologies différentes, néanmoins leurs **approches sont complémentaires** : TSARA est un système prospectif et longitudinal centré sur le laboratoire, tandis que l'EPP est une enquête transversale centrée sur le patient. L'articulation de ces deux systèmes permet de surmonter les limites de chacun et de fournir une vue représentative, descriptive et compréhensive des profils de prescription d'antibiotiques à l'hôpital. La surveillance prospective de TSARA présente des avantages en termes de réduction des biais avec un meilleur niveau de preuve scientifique par rapport aux études transversales, telles que les EPP, bien que cela entraîne des coûts plus élevés. Les facteurs confondants, tels que les comorbidités, le type de service, l'exposition antérieure aux antibiotiques et le temps écoulé entre l'admission et l'infection, sont mieux pris en compte dans une étude prospective. De plus, les données collectées de manière prospective sont moins sujettes aux biais d'information, car elles sont recueillies à l'inclusion, sans connaissance du critère de jugement, par l'intermédiaire d'un questionnaire standardisé. Le biais de sélection est minimisé en mettant en œuvre cet outil de surveillance dans plusieurs régions « hot-spots » de résistance aux antibiotiques, telles que les sites sentinelles de la surveillance GLASS-AMR ou les laboratoires spécialisés en bactériologie, afin d'obtenir une cohorte représentative de patients. A terme, TSARA peut être vu comme une extension du système GLASS-AMR de l'OMS, avec l'avantage de combiner les données de laboratoire aux données cliniques et de suivi du patient. A ce propos, TSARA permet justement d'estimer le fardeau de l'antibiorésistance (« burden of disease » en anglais) grâce à la collecte de données de suivi, telles que la durée de séjour et la mortalité. Les données TSARA de Madagascar ont d'ailleurs été intégrées dans la récente publication de Naghavi *et al.* sur l'impact de la mortalité attribuable à la résistance aux antibiotiques et les prédictions pour 2050 (12) et ont aussi fait l'objet d'une précédente publication sur la mortalité attribuable et associée à l'antibiorésistance (10). Les EPP quant à elles ne permettent pas de généraliser les résultats compte tenu du design transversal. La **représentativité**, bien qu'elle soit un atout pour des systèmes longitudinaux comme TSARA, la généralisation des données collectées reste limitée au secteur hospitalier. La majorité des sites incluent principalement des hôpitaux de soins tertiaires ou régionaux, là où se trouvent aussi les laboratoires performant du diagnostic bactériologique. L'inclusion des centres de soins primaires ou secondaires reste limitée. Cette surreprésentation des hôpitaux de soins

tertiaires, souvent des centres de référence nationaux entraînent un biais de sélection de la population surveillée en surreprésentant et en surestimant les résultats, étant donné que ces établissements traitent des patients gravement malades, souvent transférés d'autres établissements médicaux après avoir déjà reçu des traitements antibiotiques avant l'admission à l'hôpital.

Les EPP sur l'usage des antibiotiques présentent à leur tour plusieurs avantages à être déployées dans les PRFI. Leur **simplicité**, leur **rapidité** de mise en œuvre et leur coût réduit les rendent particulièrement adaptées aux contextes où les infrastructures et le personnel sont limités. Elles permettent une **évaluation rapide** de l'utilisation des antibiotiques, facilitant ainsi l'identification des problèmes d'usage inapproprié, tels que la sous-utilisation, la surutilisation ou les prescriptions sans indications valides. De plus, leur adaptabilité permet de cibler des groupes spécifiques ou certains types d'antibiotiques en fonction des priorités locales. La réalisation de ces enquêtes contribue également à la **sensibilisation** et à la **formation** du personnel de santé, renforçant leur compréhension des enjeux et améliorant les pratiques. Les données recueillies soutiennent la planification et l'élaboration des politiques sanitaires en fournissant des informations cruciales pour orienter les actions de surveillance, de formation et d'intervention. Enfin, la réalisation de ce type d'enquête au niveau national ou régional et à fréquence régulière facilite la comparaison des résultats dans l'espace et dans le temps, offrant ainsi une opportunité pour **mesurer les progrès** dans l'utilisation des antibiotiques dans le cadre d'un programme de bon usage des antibiotiques où les données pourront être consolidées à l'aide d'un système de surveillance clinico-biologique tels que TSARA.

Certaines données, en particulier celles relatives à TSARA compte tenu du caractère multicentrique, peuvent être soumises à une hétérogénéité des pratiques de collecte. Les enquêteurs ont été préalablement formés à la méthodologie mais peut subsister un **biais de l'enquêteur** au moment du recueil et de la saisie des informations. Aussi, la **capture électronique des données** est un enjeu majeur au Laos comme à Madagascar, avec une utilisation limitée des technologies de l'information pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques. Les laboratoires ne sont en majorité pas équipés d'un système informatisé de laboratoire et peuvent même détourner l'usage habituel de WHONet, initialement destiné à la gestion des données du laboratoire, à des fins de système informatisé de laboratoire pour la production de compte-rendu biologiques (69). L'absence de protocoles locaux, le manque de formation du personnel en informatique au niveau local et national concourent à des problèmes techniques et l'interopérabilité des systèmes. Le logiciel WHONet offre une plateforme prête à l'emploi pour la capture standardisée, le contrôle de la qualité, et l'analyse des données microbiologique (culture et antibiogramme). Bien que WHONet soit disponible et mis à jour périodiquement, le personnel de laboratoire doit être formé régulièrement pour une collecte et une saisie des données adéquates. Afin de pallier ces limites, le logiciel LabBook 3.0 (139), logiciel de gestion informatique du laboratoire déployé par la Fondation Mérieux depuis 2022 facilite grandement la traçabilité des données, leur gestion et *in fine* la qualité des données de surveillance au sein du réseau des laboratoires RESAMAD à Madagascar et présente notamment une interface d'exportation des données à WHONet et à DHIS2 (District Health Information Software 2) (140). DHIS2 (District Health Information Software 2) est une plateforme open source développée par l'Université d'Oslo, largement utilisée dans les PRFI pour la gestion des données de santé au niveau local comme national. DHIS2 sera d'ailleurs la prochaine plateforme électronique utilisée pour la collecte de données de l'EPP de l'OMS à partir de 2025. A ce défaut d'informatisation du laboratoire s'ajoute aussi la capture des

données cliniques qui repose sur une documentation papier du fait de l'absence de dossiers médicaux électroniques.

L'utilisation de nouvelles technologies via un **outil numérique et interactif** pourrait être la prochaine étape pour les systèmes de surveillance tels que TSARA. Cela encouragerait un traitement rapide et un retour quasi instantané des données de surveillance garantissant ainsi de meilleures prescriptions et une meilleure prise en charge des patients. Un bon exemple de tableau de bord interactif existe notamment au Laos pour visualiser les données produites par le LOMWRU de résistance bactérienne, d'usage et de consommation des antibiotiques (130). Ainsi, un tel outil pourrait inciter les sociétés savantes à ajuster les recommandations nationales en matière d'antibiotiques en fonction des profils de résistance locaux et soutenir les prescripteurs dans la prise de meilleures décisions cliniques et de prescriptions d'antibiotiques plus appropriées. Compte tenu de l'expansion de la santé numérique et des dispositifs connectés, nous imaginons cet outil intégré dans un **dispositif d'aide à la prescription** disponible sur une application mobile comme une solution future pour combattre la résistance aux antibiotiques, qui pourrait guider le clinicien sur le choix de l'antibiothérapie empirique, améliorer la consultation des recommandations et intégrer la classification AWaRe comme aide à la prescription (141). Une étude a justement montré ses preuves sur le fait de déployer des recommandations tenant compte de la classification AWaRe de l'OMS (94) auprès des cliniciens pour l'amélioration des pratiques professionnelles (109).

La **transmission nosocomiale** des infections apparaît comme le 3<sup>ème</sup> facteur contribuant à la résistance aux antibiotiques (9). La distinction entre les infections communautaires et celles associées aux soins reste un défi majeur, surtout lorsque les sites de surveillance sont principalement situés dans des centres de soins tertiaires. Ces centres accueillent souvent des patients fréquemment transférés d'hôpitaux régionaux ou de soins secondaires après avoir reçu des traitements antibiotiques, ce qui complique l'évaluation de l'origine de l'infection. Par conséquent, les données peuvent refléter de manière inexacte la prévalence des infections résistantes issues du milieu communautaire ou à caractère nosocomial. Une infection nosocomiale définie comme apparaissant 48h après l'admission à l'hôpital est souvent calculée par la différence entre la date du prélèvement et la date d'admission à l'hôpital pouvant largement surestimer les résultats en raison d'un retard au diagnostic et donc au prélèvement ou en l'absence de données disponibles sur la date d'apparition des symptômes évocateurs d'infections (100). En parallèle, l'utilisation d'EPP pour l'identification des infections nosocomiales peut être un moyen efficace d'avoir une estimation approximative de la prévalence des infections nosocomiales, mais les résultats peuvent néanmoins être sous-estimés en raison de décès précoces, de sorties ou de guérisons cliniques. L'apport de systèmes tels que TSARA pourrait pallier ce dernier écueil grâce à la collecte des données de suivi. Ces données doivent ainsi être interprétées avec prudence compte tenu de biais liés aux pratiques professionnelles et aux informations disponibles.

Au Laos, à Madagascar et comme dans de nombreux PRFI, les programmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques dépendent largement de **financements externes**, comme ceux du Fleming Fund (142). Les bailleurs de fonds tels que le Fleming Fund allouent des ressources financières conséquentes pour le développement et l'amorçage de projets en lien avec la surveillance de la résistance aux antibiotiques apportant un soutien non négligeable aux PRFI pour s'emparer de cette problématique. Les organisations internationales (gouvernementales ou non) bénéficient de ces

financements en s'investissant massivement pour mener à bien les projets (e.g. Fondation Mérieux). Cependant, la durabilité à long terme de ces systèmes de surveillance reste incertaine sans une appropriation et un soutien financier interne continu de la part des gouvernements. Le financement externe seul ne peut justifier la pérennité des systèmes. En outre, l'extension des sites de surveillance, essentielle pour une meilleure représentativité des données, nécessite des ressources supplémentaires qui ne sont pas toujours disponibles ou font à nouveau appel à des bailleurs de fonds. La pérennité du système dépend également de la capacité des gouvernements à assumer la formation continue du personnel et à garantir le recouvrement des coûts nécessaires pour des diagnostics précis et l'approvisionnement adéquat en antibiotiques selon la liste des Médicaments Essentiels (143). En l'absence de financements pérennes alloués par les pouvoirs publics, la durabilité de ces systèmes est constamment remise en question. Bien que des plans d'action nationaux aient été élaborés, la transition de ces stratégies théoriques vers des actions concrètes sur le terrain reste inégale, limitant l'impact réel sur la gestion de l'antibiorésistance. Pour pallier ces lacunes, il est impératif de favoriser un transfert de connaissances régulier aux autorités compétentes, afin qu'elles puissent adapter leurs mesures de gestion aux réalités locales. A défaut, cela ne fait qu'encourager **la dépendance et l'absence d'autonomie** des pays pour effectuer la surveillance et ériger des actions de santé publique qui dépendent d'un **soutien constant de partenaires externes**. Malgré ces défis, les **nombreuses données** produites par les systèmes de surveillance peuvent également être utilisées pour **lever des fonds supplémentaires**, induisant un cercle vertueux pour renforcer ainsi la capacité des systèmes de santé à faire face à la résistance aux antibiotiques. Cette production importante, en particulier pour TSARA (près de 1200 prélèvements inclus sur la période d'étude à Madagascar) permet de répondre à plusieurs objectifs, comportementaux, microbiologiques et cliniques laissant l'opportunité d'adapter les analyses selon les priorités locales et/ou nationales. La quantité et la qualité des données a permis aussi la **publication des protocoles et des résultats** issus de ces surveillances, assurant une meilleure visibilité auprès de la communauté internationale et aussi auprès d'organisations internationales telles que l'OMS qui pourrait considérer TSARA comme un futur module de la surveillance GLASS.

La **collaboration intersectorielle et interinstitutionnelle entre les différents acteurs impliqués** dans la surveillance de la résistance aux antibiotiques, y compris les ministères de la Santé, de l'Agriculture et d'Environnement et d'autres organisations internationales, est essentielle mais complexe. Les **instabilités politiques et climatiques** à Madagascar et au Laos (e.g. saisons des pluies, cyclones, moussons, inondations) accentuent cette complexité, en rendant les systèmes de surveillance plus vulnérables et fragilisant leur continuité. Pour garantir une coordination optimale, il est essentiel de mobiliser un grand nombre d'acteurs. Cette multiplicité d'acteurs entraîne souvent une hétérogénéité des interventions, avec un **manque flagrant d'harmonisation** à l'échelle nationale. Cette diversité de pratiques freine l'efficacité globale du système de surveillance, qui peine à disposer de dispositifs réellement fonctionnels et représentatifs de la population surveillée. Au Laos, par exemple, la collaboration entre le NCLE et le LOMWRU (Lao-Oxford-Mahosot Hospital-Wellcome Trust Research Unit) est cruciale pour évoquer une future extension de l'EPP au niveau national qui à l'heure actuelle utilise 2 protocoles différents mais avec le même objectif (48,112,121,124). Il en est de même pour les procédures opératoires standards de laboratoire qui divergent entre les laboratoires appuyés par le NCLE et ceux appuyés par le LOWRU (144,145). Les divergences sont présentées en Annexe 9. A Madagascar, la collaboration entre le réseau RESAMAD, les sociétés savantes et les autorités sanitaires demeure à ce jour imparfaite. Aussi, dans les deux pays, l'existence de plans nationaux dérivés du plan d'action global de l'OMS ainsi que des guides de bon usage des antibiotiques laissent penser que les

pays ont la volonté de s'investir dans la démarche de lutte contre la résistance aux antibiotiques. Mais, des défis subsistent en matière d'établissement de canaux de communication efficaces et de standardisation des protocoles de partage et de rapport des données. Cela concourt à une **sous-utilisation des résultats** pour orienter les politiques de santé publique, ne serait-ce que par la prise en compte des données de surveillance microbiologique pour l'adaptation des recommandations de bon usage des antibiotiques. En plus du manque de communication et de collaboration, ce décalage entre les données et l'action concrète s'explique aussi par un manque de mécanismes clairs pour traduire les données en recommandations politiques. Ceci peut en partie s'expliquer par une **implication insuffisante et inégale des autorités locales** liée à un manque de sensibilisation à l'importance de la résistance aux antibiotiques ou de priorités concurrentes, par exemple la pandémie COVID-19, dans les politiques de santé, ce qui ne permet pas d'ancrer durablement les efforts, d'autant plus que la collaboration avec les autres secteurs, notamment dans le cadre de l'approche Une Seule Santé (One Health en anglais), reste difficile à instaurer.

La surveillance de la résistance aux antibiotiques sert à élaborer les interventions, à guider les décisions de traitement et à identifier les menaces émergentes. Par conséquent, ces systèmes de surveillance clinico-biologique peuvent être moins bénéfiques pour les sites qui sont déjà engagés dans un programme de bon usage des antibiotiques ou qui bénéficient déjà d'un système de surveillance équivalent. A l'inverse, lorsque les ressources sont limitées ou inexistantes dans la gestion des antibiotiques ou la prévention et le contrôle de infections, la mise en œuvre d'un système de surveillance de la résistance aux antibiotiques pourrait être une première étape importante pour stimuler le lancement de telles activités. Et dans cette dynamique, au niveau des hôpitaux, **l'existence de comités de bon usage des antibiotiques ou des anti-infectieux ou de comité de lutte contre les infections nosocomiales** est une opportunité intéressante. Les personnes y appartenant sont souvent qualifiées comme des « champions ». Ces « champions » sont désireux d'initier, d'encourager et grâce à un **leadership** de mener des actions pour des prescriptions plus rationnelles d'antibiotiques, et/ou s'impliquer dans la prévention du risque infectieux.

Les questions **d'équité et de genre** nécessitent aussi d'être discutées dans l'analyse et l'interprétation des données de surveillance de la résistance aux antibiotiques (146,147). Il est essentiel que les systèmes de surveillance soient inclusifs et représentatifs de toutes les populations, afin de garantir que les interventions et politiques en matière de résistance aux antibiotiques répondent aux besoins de tous. Les inégalités de genre peuvent influencer l'accès aux soins de santé, la prescription d'antibiotiques et l'exposition aux infections, ce qui peut affecter les taux de résistance. Les données recueillies par TSARA (sexe, résidence, région de résidence) et l'EPP (type de prescripteur) pourraient permettre, dans des analyses futures, de répondre à ces problématiques d'équité et de genre, s'inscrivant ainsi dans les objectifs 5 et 10 du développement durable des Nations Unies (148). Et dans cette optique, le **développement de nouveaux mécanismes d'accès et de remboursement des soins** contribuent à une meilleure prise en charge des patients réduisant la sélection des patients pouvant subvenir à leurs frais de santé. A titre d'exemple, un nouveau dispositif de remboursement intégral des soins a été instauré depuis Janvier 2022 à Madagascar pour tout patient admis dans un hôpital ayant un pronostic vital engagé, réduisant certaines inégalités d'accès aux soins de la population malgache.

Enfin, la **multiplicité des protocoles de surveillance au niveau global**, peut entraîner par moment un chevauchement des activités, créant par-dessus une confusion dans le choix des méthodologies auprès des acteurs locaux et des décideurs politiques. A titre d'exemple, deux méthodologies existent pour les EPP, celles de l'OMS et celle du Global-PPS sous la tutelle de l'université d'Anvers en Belgique dont les similitudes et différences seront explicitées dans le chapitre suivant (48,124). De manière plus globale, une revue systématique des systèmes de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Afrique avaient identifié 41 systèmes de surveillance dont 30 nationaux et 11 transnationaux (73). Dans une autre revue conduite 2018 par Ashley *et al.*, 72 systèmes de la résistance aux antimicrobiens ont vu le jour dans les PRFI depuis 2000 dont 30 toujours actifs au moment de l'étude (149).

**Les systèmes de surveillance clinico-biologique, tels que TSARA et l'EPP, mettent en lumière un manque de communication entre biologistes et cliniciens, limitant l'échange d'informations, entraînant des prescriptions d'antibiotiques souvent en excès et non conformes aux recommandations ainsi qu'un défaut de prise en compte des données microbiologiques pour l'adaptation des antibiothérapies empiriques dès réception des résultats du laboratoire.**

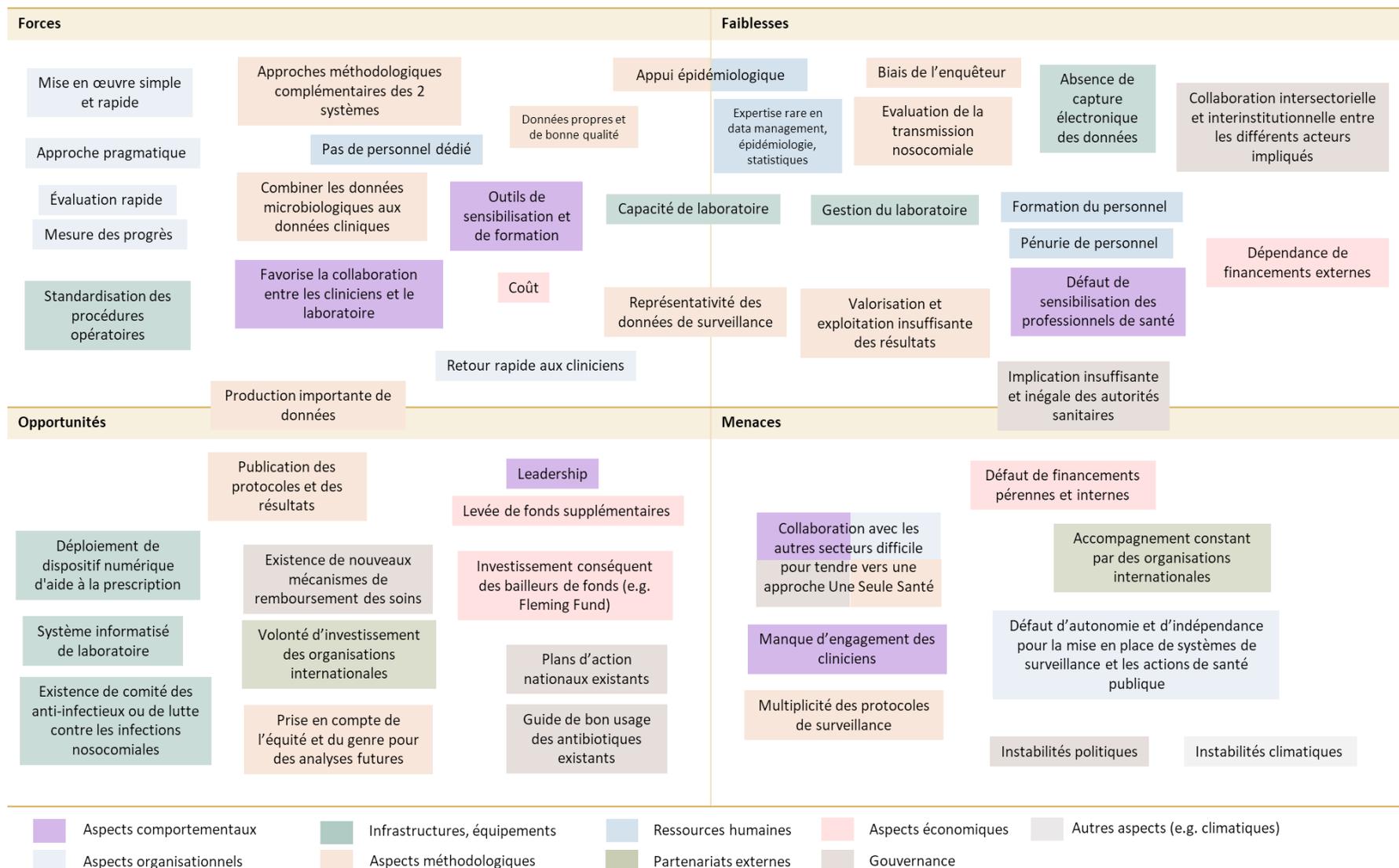
**Ces systèmes ont la force de lier les données cliniques et microbiologiques avec des approches complémentaires, et représentent des outils prometteurs pour optimiser la prescription d'antibiotiques et lutter contre la résistance, à condition d'améliorer la formation, la sensibilisation et l'implication des prescripteurs et des acteurs locaux.**

**Ces systèmes de surveillance, bien que prônant une approche pragmatique, font face à des enjeux liés à la capacité des laboratoires, à la collecte de données et au défaut de personnel qualifié et en nombre. L'intégration de nouvelles technologies numériques pourrait optimiser ces systèmes, favorisant un retour rapide des données pour améliorer l'usage des antibiotiques.**

**Les systèmes de surveillance dépendent également de financements externes, comme ceux du Fleming Fund, soulevant des questions sur la durabilité sans soutien financier interne. La nécessité d'avoir des systèmes robustes et adaptés aux conditions socioéconomiques locales est clé.**

**Enfin, la collaboration intersectorielle et institutionnelle est essentielle pour assurer une surveillance efficiente et pérenne, bien qu'elle puisse être entravée par un manque d'engagement politique (Figure 28).**

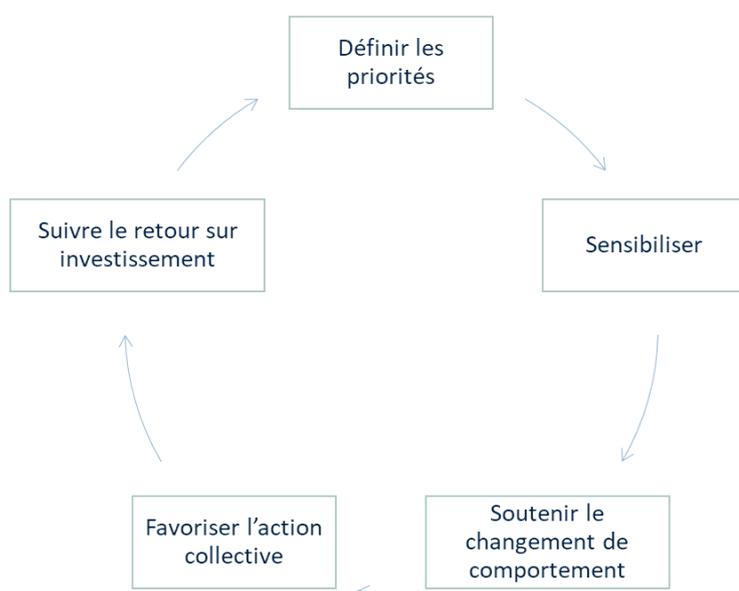
**Figure 28.** Analyse MOFF de l'efficacité et des enjeux intégrant les opportunités et les menaces des systèmes de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques dans les PRFI



#### 4. De la surveillance épidémiologique à l'action en santé publique

Nos données de surveillance ont prouvé l'importance de renforcer le lien entre les cliniciens et les microbiologistes. Afin de « boucler la boucle » de la surveillance épidémiologique pour limiter le fardeau lié à l'antibiorésistance, la traduction des données en actions concrètes de santé publique doit être instaurée pour améliorer les pratiques professionnelles. Renforcer la sensibilisation, l'éducation et la formation des professionnels et des acteurs locaux sur les principaux résultats issus des données de surveillance semblent donc essentiel pour accompagner le changement de comportement des prescripteurs (behavioural change) et orienter les décisions politiques de santé publique (policy change) pour la lutte contre la résistance aux antibiotiques dans les PRFI.

Figure 29. Diagramme schématique des cinq composantes pour une communication efficace des données de surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques, d'après l'IACG AMR<sup>9</sup> (150)



La Figure 29 représente les cinq composantes d'une communication efficace des actions envers la résistance aux antibiotiques. Ces composantes représentent un cadre unificateur pour aligner les efforts de communication avec d'autres domaines politiques stratégiques, qu'il s'agisse d'améliorer l'usage des antibiotiques, de tirer parti des systèmes de surveillance, ou de soutenir les Plans d'action nationaux et la gouvernance mondiale. La représentation de ces composantes sous forme de cycle illustre leur interconnexion et la synergie qui découle de cette interaction. De manière significative, le retour sur investissement peut contribuer à mieux définir les priorités. Cependant, il est aussi tout à fait possible d'avoir des relations bidirectionnelles entre ces composantes. Par exemple, en sensibilisant, les priorités concernant les messages clés à cibler peuvent évoluer avec le temps. Soutenir le changement de comportement chez les professionnels de la santé peut conduire à une action collective contre la résistance aux antibiotiques, et inversement (150).

<sup>9</sup> IACG AMR : Inter-Agency Consultative Group on Antimicrobial resistance, Groupe spécial de coordination inter-institutions sur la résistance aux antimicrobiens formé en 2017 et comprend l'Organisation Mondiale de la Santé, l'Organisation Internationale des Epizooties (ex-Organisation Mondiale de la Santé Animale) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO).

Le changement de comportement est un processus complexe qui repose sur plusieurs facteurs, parmi lesquels les connaissances et les perceptions, des facteurs socio-démographiques, des facteurs liés au patients ou du système de santé (151). La médecine repose de nos jours sur des méthodes de travail fondées sur la gestion des risques qui prône des pratiques professionnelles visant à minimiser les risques pour les patients et les professionnels de santé. Le concept du Health Belief Model (152) ou modèle des croyances en santé en français, est une théorie qui cherche à expliquer et prédire les comportements de santé des individus. Elle comprend plusieurs composantes : la perception de la susceptibilité, de la gravité, des bénéfices et des obstacles liées au risque (107). Cette théorie suggère notamment que les perceptions des risques et des bénéfices sont les principaux déterminants du changement de comportement.

Le Health Belief Model a été appliqué sur la problématique de la résistance aux antibiotiques (153,154). Une revue systématique de la littérature conduite par Krockow *et al.* en 2019 a montré que la majorité des professionnels de santé travaillant à l'hôpital sont conscients de la « menace » de la résistance aux antibiotiques, perçue comme un problème sérieux de santé publique (107). La perception de la gravité du risque lié à la résistance aux antibiotiques est donc bien présente. Néanmoins, ce risque est moins perçu dans la pratique quotidienne. Certains professionnels se disaient même désintéressés du sujet. Du fait du caractère invisible et « inoffensif », les professionnels avaient du mal à percevoir ce risque au niveau individuel, surtout si les patients pouvaient sembler être traités efficacement par des antibiotiques. Ce défaut de perception du risque perçu pour eux ou pour les patients témoigne en partie d'un défaut de sensibilisation de ces personnels.

Aussi, certains prescripteurs ne sont pas toujours convaincus qu'eux-mêmes ou leur structure fasse réellement partie du problème et donc n'engagent pas leur responsabilité pour changer de comportement et améliorer leurs pratiques de prescriptions antibiotiques ou mieux communiquer avec le laboratoire (155,156), en particulier dans les PRFI. Ceci est d'autant plus prononcé lorsqu'il n'y a pas de données de surveillance qui permettent aux prescripteurs de voir réellement ce qu'ils prescrivent au patient. Cela argumente davantage la nécessité de la mise en œuvre de systèmes de surveillance clinico-biologique et de la diffusion des données aux cliniciens. De plus, les décisions de prescription d'antibiotiques dans les PRFI sont façonnées par un contexte d'incertitude et de risque accrus pouvant s'expliquer par les capacités des laboratoires insuffisantes ou un manque d'investissement dans la prévention et le contrôle des infections (107). La réalisation des tests microbiologiques est établie comme jouant un rôle important dans la réduction de l'incertitude, mais les échantillons ne sont pas toujours prélevés de manière fiable avant de commencer le traitement antibiotique, et les résultats peuvent être non concluants ou retardés au-delà du moment où une décision de traitement doit être prise par le clinicien. Les prescriptions d'antibiotiques ne sont pas toujours adaptées dès la réception des résultats comme l'ont montré les résultats TSARA à Madagascar. Même lorsque les résultats de laboratoire sont disponibles, les médecins hésitent souvent à prendre le risque d'arrêter un traitement symptomatiquement réussi avec un antibiotique à large spectre (157), ou à le remplacer par un antibiotique à spectre étroit, exprimant la croyance qu'ils ne devraient « jamais changer une équipe qui gagne » (157). Dans les contextes des PRFI en particulier, les ressources pour réduire l'incertitude et guider la prise de décision font souvent défaut. Une infrastructure défectueuse ou non décente, le manque d'implication des cliniciens pour effectuer un diagnostic biologique (105,112,154), et une formation et information insuffisantes sur les

diagnostics d'infections (154,158) sont des problèmes courants. Un manque d'accès ou un défaut de consultation à des référentiels de bon usage des antibiotiques (98,112,159) peut également contribuer à rendre difficile la prise de décision pour les prescripteurs. Dans ces circonstances, les décisions de prescription sont souvent prises comme des suppositions éclairées en conditions d'incertitude, où l'excès de prudence – la sur-prescription d'antibiotiques et la dépendance excessive aux antibiotiques de large spectre – relève d'un comportement rationnel. Enfin, une étude menée par Livorsi *et al.* a montré que les prescripteurs percevaient les antibiotiques à large spectre comme efficaces et à faible risque ; prescrire des antibiotiques à large spectre implique une faible demande cognitive et permet aussi aux médecins de répondre aux attentes des patients et de se rassurer dans ce contexte d'incertitude clinique (160).

Modifier les comportements en matière de santé est un processus complexe, rarement linéaire. Si les individus peuvent, dans un premier temps, changer leurs habitudes pour diverses raisons et de façon temporaire, ce sont les motivations profondes et les valeurs solidement ancrées dans les normes sociales qui permettent de maintenir durablement ces nouveaux comportements au sein des populations. C'est ce que prône le modèle transthéorique développé par Prochaska et DiClemente qui est une théorie de changement comportemental basée sur les étapes qui suppose que les individus passent par une série d'étapes de motivation avant de modifier définitivement leurs comportements ou habitudes (161,162). Initialement appliquée au sevrage tabagique, ce modèle décline les étapes en pré-intention (aucune pensée de changement de comportement), intention (pensée de changement de comportement), préparation (planification du changement de comportement), action (engagement dans le changement de comportement) et consolidation (maintien du changement de comportement et vigilance par rapport à la rechute)(161,162).

Au regard de la réticence au changement des professionnels de santé et des acteurs locaux, en particulier les prescripteurs, l'information, l'éducation et la sensibilisation à l'antibiorésistance sont des éléments qui pourront encourager le processus dans l'une des étapes vers un changement de comportement et des habitudes, afin de lutter contre la résistance aux antibiotiques, notamment dans les PRFI. Cela répond aussi au 1<sup>er</sup> objectif du Plan d'Action Global de l'OMS.

#### **4.1. Sensibilisation des professionnels de santé à l'antibiorésistance et au bon usage des antibiotiques**

##### **4.1.1. Contexte**

La sensibilisation dans les hôpitaux des pays à ressources limitées permet aux professionnels de la santé et aux acteurs locaux de se doter de connaissances sur l'utilisation judicieuse des antibiotiques, la prévention et le contrôle des infections, et le bon usage des examens de laboratoire. Elle repose aussi sur l'une des cinq composantes précédemment citées pour encourager l'action collective. Ce socle de connaissances les équipe pour prendre des décisions éclairées, garantissant que les antibiotiques sont prescrits et administrés de manière appropriée, la bonne utilisation et interprétation des examens de laboratoire réduisant ainsi l'émergence de souches résistantes. De plus, une communauté bien informée exige de meilleures pratiques de soins de santé, ce qui implique aussi indirectement les décideurs politiques dans l'application des réglementations et des recommandations sanitaires. Une compréhension collective des répercussions de la résistance aux antibiotiques sur la santé des populations, sur l'économie et l'environnement stimule le plaidoyer pour des changements

de politique, garantissant ainsi que des stratégies durables de gestion de la résistance aux antibiotiques soient intégrées dans les systèmes de santé. Ainsi, renforcer la sensibilisation dans les hôpitaux des pays à ressources limitées devient une pièce maîtresse dans la lutte contre l'antibiorésistance, pour encourager les professionnels de santé à adopter un comportement promouvant l'usage responsable des antibiotiques.

Dans cette optique, un atelier national sur l'antibiorésistance et le bon usage des antibiotiques a été organisé au Laos en 2023 avec pour objectif de rassembler un panel diversifié d'acteurs impliqués dans l'antibiorésistance, réunissant majoritairement des dirigeants de la santé, des cliniciens, des pharmaciens et des microbiologistes. Au cours de l'atelier, des discussions et des sessions de *brainstorming* collaboratives ont posé les enjeux de la résistance aux antibiotiques, explorant les aspects de la prévention des infections, de la surveillance épidémiologique, du diagnostic et des stratégies de bon usage des antibiotiques. À mesure que les participants s'engageaient dans des échanges dynamiques, partageant leurs connaissances et leurs expériences, l'atelier a émergé comme un creuset d'idées et d'actions pour l'amélioration des pratiques professionnelles dans la lutte contre l'antibiorésistance.

La participation à cet atelier était non seulement une occasion de recevoir de nouvelles informations ou connaissances, mais aussi une excellente opportunité de rencontrer les pairs et de créer un réseau professionnel autour de l'antibiorésistance dans ce contexte. L'objectif principal de cet événement était d'informer, d'éduquer et de sensibiliser de manière participative les professionnels de santé et les décideurs publics sur la problématique de la résistance aux antibiotiques en contexte hospitalier.

#### **4.1.2. Déroulement de l'atelier**

Entre le 29 et le 31 mai 2023, un atelier national sur l'antibiorésistance et le bon usage des antibiotiques a eu lieu à Vientiane au Laos, rassemblant un groupe pluridisciplinaire de près de 80 participants, allant des directeurs d'hôpitaux et cliniciens aux infectiologues, pharmaciens, microbiologistes et infirmiers en prévention et contrôle des infections (PCI), issus de 12 hôpitaux à travers le pays. Étaient aussi présents à l'atelier des officiers techniques représentant le bureau de l'OMS au Laos et de délégués d'organisations nationales telles que le NCLE, le ministère de la Santé (Département des soins de santé et de réhabilitation, DHR), et le Département de l'Alimentation et des médicaments (FDD) (Tableau 16). Cet atelier, organisé par la Fondation Mérieux, a bénéficié d'un financement du Fleming Fund dans le cadre d'une subvention nationale (Country Grant II Phase I, Laos, FF86-492) à hauteur de 19 100€ (23 000€). Les objectifs attendus étaient :

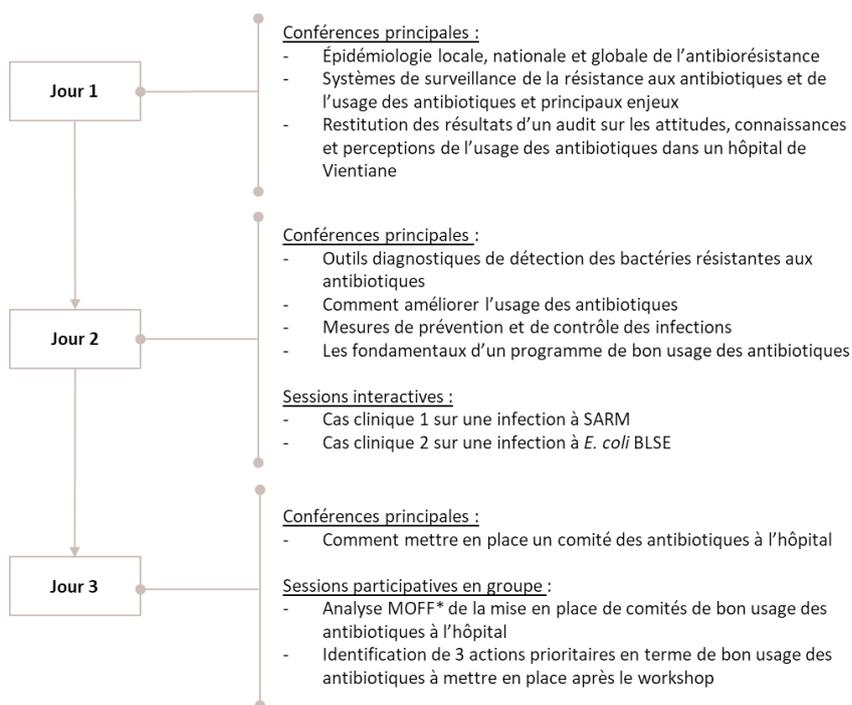
- Une meilleure compréhension de la gestion des antibiotiques à l'hôpital en reliant la prévention, la microbiologie et les bonnes pratiques de prescription
- La création et la mise en place de comités de gestion des antibiotiques à l'hôpital et l'identification des actions clés à mettre en œuvre après l'atelier
- Aider à la conception d'interventions hospitalières pour promouvoir l'utilisation judicieuse des antibiotiques et améliorer la santé des patients

L'atelier se concentrait principalement sur l'importance des efforts collaboratifs entre cliniciens, microbiologistes, praticiens en PCI et pharmaciens pour établir des programmes de gestion des antibiotiques durables et efficaces, adaptés aux environnements hospitaliers individuels.

L'équipe animatrice de l'atelier était composée d'un microbiologiste clinique, d'un infectiologue et d'un praticien en prévention et contrôle des infections/épidémiologiste. Toutes les présentations et cas cliniques ont été préparés en équipe et présentés aux participants de l'atelier par les trois animateurs, chacun présentant à tour de rôle sa spécialité. Cette organisation interactive a été choisie pour illustrer la nécessité absolue d'un travail collaboratif à l'image d'un comité des anti-infectieux d'un hôpital.

Les sessions de l'atelier comprenaient des conférences principales explorant l'épidémiologie globale et nationale de la résistance aux antibiotiques et les rôles des microbiologistes, cliniciens, infectiologues et praticiens en prévention du risque infectieux dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques au sein de l'environnement hospitalier. Des sessions participatives ont été dispensées et comprenaient deux études de cas, l'une sur la prise en charge d'un patient atteint d'une infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et l'autre traitant d'une infection à *Escherichia coli* productrice de BLSE. Le sondage a été réalisé avec la plateforme Wooclap® (wooclap.com). Les participants avaient la possibilité de répondre de manière anonyme et individuelle aux sondages en scannant un QR code sur leur smartphone. Au total, 38 questions interactives ont été délivrées pendant l'atelier. La dernière partie de l'atelier était dédiée uniquement à des sessions de groupes, ciblée essentiellement sur l'évaluation de la mise en place d'un comité de bon usage des antibiotiques à l'hôpital à l'aide d'une analyse MOFF et par l'identification de trois actions prioritaires à mettre en œuvre dès la fin de l'atelier (Figure 30). Chaque groupe a pu partager de façon collégiale sa propre analyse afin que les autres participants puissent aussi bénéficier des expériences des uns et des autres.

Figure 30. Structure générale de l'atelier national sur l'antibiorésistance, Vientiane, Laos, Mai 2023



BLSE :  $\beta$ -lactamase à spectre élargi ; MOFF : Menaces, Opportunités, Forces, Faiblesses (traduction de l'anglais de l'analyse SWOT) ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

L'agenda complet et officiel de l'atelier Figure en Annexe 10.

Le Tableau 21 montre la répartition des participants à l'atelier national sur la résistance aux antibiotiques au Laos ayant répondu au sondage, en fonction de leur diplôme, de leur profession et de leur lieu de travail.

**Tableau 21.** Description des participants ayant répondu au sondage à l'atelier national sur l'antibiorésistance, Vientiane, Laos, Mai 2023

	n	%
<b>Diplôme (n=56)</b>		
Docteur en Médecine	19	(33,9)
Diplôme de Master	16	(28,6)
Diplôme de Licence	11	(19,6)
PhD	4	(7,1)
Docteur en Pharmacie	4	(7,1)
Autre	4	(7,1)
<b>Fonction (n=60)</b>		
Clinicien	15	(25,0)
Directeur d'hôpital /directeur adjoint d'hôpital	12	(20,0)
Pharmacien	11	(18,3)
Technicien de laboratoire	8	(13,3)
Infectiologue	5	(8,3)
Autre	5	(8,3)
Microbiologiste	3	(5,0)
Officier technique (autorité sanitaire)	1	(1,7)
<b>Localisation (n=55)</b>		
Hôpital Setthattirath	6	(10,9)
Hôpital Luang Namtha	5	(9,1)
Hôpital Savannakhet	5	(9,1)
Hôpital Vientiane Province	5	(9,1)
Hôpital Champassak	4	(7,3)
Hôpital Khammouane	4	(7,3)
Hôpital Salavan	4	(7,3)
Hôpital Xieng Khang	4	(7,3)
Hôpital Luang Prabang	3	(5,5)
Hôpital Xayabouli	3	(5,5)
Hôpital Oudomxay	3	(5,5)
Hôpital Mahosot	2	(3,6)
NCLE	2	(3,6)
OMS	1	(1,8)
DHR/DCDC	1	(1,8)
FDD	1	(1,8)
Fondation Mérieux	1	(1,8)
Autre	1	(1,8)

PhD: Philosophiæ doctor, NCLE : Laboratoire National de référence et d'Epidémiologie ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé, DHR: Département de la santé et des soins de réhabilitation du Ministère de la Santé ; DCDC : Département de la lutte contre les maladies transmissibles ; FDD: Département de l'Alimentation et des Médicaments du Ministère de la Santé

## Etudes de cas

Le premier cas clinique traitait d'un patient, âgé de 65 ans, diabétique depuis 15 ans et présentant une neuropathie périphérique symétrique. Ce patient consultait pour une plaie chronique au niveau du pied évoluant depuis plus de 3 semaines. L'examen clinique révélait une fièvre modérée à 38,2°C, une tension artérielle de 110/60 mmHg et une fréquence cardiaque à 93 battements par minute, avec un score de Glasgow à 15. La Protéine Réactive C (CRP) était à 153 mg/L et les leucocytes à 17 G/L, avec 85 % de polynucléaires neutrophiles. La glycémie était à 7 mmol/L et la fonction rénale était normale. Dans un premier temps, les participants ont été interrogés sur la prise en charge initiale de ce patient en termes de prélèvement microbiologique et de prescription antibiotique. Seuls 12% des participants ont répondu correctement sur la nécessité de prélever au moins un flacon d'hémoculture en présence d'une infection systémique et 12% auraient prélevés 2 flacons. Dans l'attente des résultats du laboratoire, 38% des participants n'auraient pas adopté la bonne attitude qu'est d'attendre les résultats microbiologiques avant de débiter une antibiothérapie ou de prescrire une association de ceftriaxone + métronidazole voire du méropénème. *Les résultats bactériologiques reviennent positifs à Cocci à Gram positif en clusters.* Dès réception de ces résultats, 30 % participants ont répondu qu'il fallait informer immédiatement le clinicien de ces résultats, soulignant la nécessité d'améliorer la communication et 48% n'avaient pas connaissance de tests de diagnostics rapide pour la détection du SARM. Par la suite, 65% des participants auraient débuté une antibiothérapie même si 44% ont évoqué que cette infection pouvait être liée à une contamination. *Les résultats rendus par le laboratoire indiquaient qu'il s'agissait d'un SARM* et 33% auraient traité la septicémie à SARM par l'acide amoxicilline-clavulanique et seuls 26% auraient utilisé de la vancomycine en monothérapie. Nous avons enfin interrogé les participants sur leurs connaissances relatives à la prévention et au contrôle de la diffusion du SARM à l'hôpital. En effet, 45 % des participants avaient notion du réservoir oro-pharyngé du SARM et 67 % savaient qu'il fallait isoler le patient à l'aide de précautions du type contact.

Le deuxième cas clinique concernait un homme de 63 ans, avec des antécédents d'hypertrophie bénigne de la prostate, admis à l'hôpital pour un infarctus du myocarde. Lors de son admission, il présente des symptômes de dysurie et d'hématurie. Une bandelette urinaire réalisée montre la présence de leucocytes et de nitrites. Toutefois, il ne présente pas de fièvre, et son bilan inflammatoire révèle une CRP à 5 mg/L. Au regard de ces éléments diagnostics et cliniques, 67% des participants auraient prescrit un Examen CytoBactériologique des Urines (ECBU), tandis que 44% des participants auraient prescrit des hémocultures chez ce patient sans fièvre ou signe de gravité. Cela met en évidence la difficulté de reconnaître le bon cadre de prescription des hémocultures, contribuant au problème général des bonnes pratiques de prescriptions des hémocultures, qu'elles soient excessives ou insuffisantes. De manière rassurante, 93% des participants attendaient les résultats de l'ECBU avant de commencer le traitement antibiotique chez ce patient, conformément aux recommandations nationales. *Les résultats de l'ECBU montraient l'identification d'un Escherichia coli producteur de BLSE.* 83% des participants auraient traité ce patient par sulfaméthoxazole-triméthoprim pendant 7 jours et 11% auraient prescrit de la ceftriaxone malgré la présence de la BLSE. *Un mois plus tard, l'état clinique du patient, toujours hospitalisé, se dégrade. Le patient bénéficie d'une sonde à demeure depuis plus de 3 semaines et présente maintenant de la fièvre sans signe de gravité. Des hémocultures ont été prélevées et reviennent positives à Escherichia coli producteur de BLSE.*

L'antibiogramme est le suivant :

	<i>Escherichia coli</i>
Amikacine	S
Amoxicilline /Acide clavulanique	R
Ampicilline	R
Ciprofloxacine	R
Gentamicine	S
Ceftriaxone	R
Meropénème	S
Cotrimoxazole	S
BLSE	Positive

En les questionnant sur les bonnes pratiques de prélèvements d'hémocultures, 62% des participants auraient prélevés au moins deux paires d'hémocultures, mais seulement 11% envisageaient quatre si cela était faisable (138). Concernant les tests de diagnostic rapide de BLSE, 67% des participants avaient connaissance de tests chromogéniques (e.g. Betalacta-Test®) et 64% auraient eu recours à des méthodes immunochromatographiques.

Concernant les précautions complémentaires à mettre en place, 50% auraient mis des précautions complémentaires de type Contact. Hors contexte épidémique, la communauté scientifique reste toutefois partagée sur la nécessité d'isoler les patients colonisés ou infectés par *E. coli* BLSE étant donné qu'*E. coli* est plutôt un germe du secteur communautaire, à faible potentiel épidémique avec une faible persistance dans l'environnement (163).

Revenant à l'attitude thérapeutique de ce patient, 83% des participants auraient prescrit du cotrimoxazole et 27% des participants auraient initié un traitement par méropénème ou maintenu le traitement par ceftriaxone.

A l'issue de ces résultats, les points critiques d'amélioration suivants ont été soulignés :

1. La prescription des tests de diagnostic microbiologique ; les cliniciens doivent prescrire des tests avant de commencer un traitement antibiotique pour des syndromes infectieux.
2. L'envoi des échantillons au laboratoire pour confirmer le diagnostic permettant aussi d'augmenter l'activité du laboratoire et monter en capacité de diagnostic et de surveillance de la résistance aux antibiotiques.
3. Mettre en œuvre des tests diagnostiques rapides pour améliorer la détection des bactéries multirésistantes.
4. Adapter les traitements antibiotiques empiriques dès réception des antibiogrammes pour épargner l'utilisation des antibiotiques à large spectre autant que possible.
5. Renforcer les connaissances sur les réservoirs des germes multi-résistants, et les mesures de prévention et de contrôle des infections, en particulier l'hygiène des mains et le bio-nettoyage de l'environnement, dans les services accueillant des patients colonisés et/ou infectés par des bactéries multi-résistantes.

#### Mise en place d'un comité des antibiotiques à l'hôpital

La dernière partie de l'atelier était divisée en deux parties, la première était destinée à faire une analyse critique de la situation actuelle pour la mise en place d'un comité de bon usage des antibiotiques et la deuxième avait pour objectif de dresser trois actions prioritaires à mettre en œuvre à l'hôpital. Chaque groupe a travaillé sur une analyse MOFF de la mise en place d'un comité de bon usage des antibiotiques à l'hôpital dont la synthèse est résumée dans le Tableau 22.

**Tableau 22.** Analyse MOFF effectuée par les participants sur la mise en place d'un comité de bon usage des antibiotiques à l'hôpital

<b>Forces</b>	<b>Faiblesses</b>
<p><u>Eléments généraux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Priorité donnée à la lutte contre la résistance aux antibiotiques</li> <li>- Présence d'un laboratoire de microbiologie dans tous les hôpitaux publics du pays</li> <li>- Laboratoire équipé pour le diagnostic bactériologique (e.g. Mahosot, Setthathirath)</li> </ul> <p><u>Ressources humaines</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Équipe de direction encourageante</li> <li>- Présence d'un pharmacien hospitalier dans les hôpitaux</li> <li>- Présence de personnel technique qualifié</li> <li>- Communication fluide entre les médecins et le personnel de laboratoire dans certains hôpitaux (e.g. Mahosot)</li> </ul> <p><u>Données de surveillance</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Existence d'outil de surveillance de la résistance aux antibiotiques (e.g. Mahosot, Setthathirath)</li> <li>- Réalisation d'EPP sur l'usage des antibiotiques dans certains sites (e.g. Mahosot, Luang Prabang)</li> </ul> <p><u>Activités</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence active de Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) dans certains hôpitaux (Setthathirath, Luang Prabang, Mahosot)</li> </ul>	<p><u>Eléments généraux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prescriptions et compte-rendu biologiques sous format papier</li> <li>- Sensibilisation limitée parmi les professionnels de santé sur la résistance aux antibiotiques</li> <li>- Manque de leadership institutionnel</li> </ul> <p><u>Ressources humaines</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Manque d'expérience du personnel sur la résistance aux antibiotiques</li> <li>- Manque de personnel</li> <li>- Absence d'un comité dédié à la résistance aux antibiotiques /U/C ou d'initiative pour certains hôpitaux</li> </ul> <p><u>Données de surveillance</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Accès limité à certains antibiotiques (e.g. vancomycine non disponible au Laos et importée de Thaïlande)</li> <li>- Approvisionnement aléatoire des réactifs et consommables au laboratoire ou dépendant de financements externes</li> </ul> <p><u>Activités</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Manque de cohérence des activités des CLIN et comités du médicament</li> <li>- Activité supplémentaire qui se rajoute à la charge de travail importante</li> </ul>
<b>Opportunités</b>	<b>Menaces</b>
<p><u>Eléments généraux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Appui des autorités sanitaires nationales et internationales (NCLE, FDD, Bureau local OMS)</li> <li>- Soutien financier par le Fleming Fund par son programme de lutte contre l'antibiorésistance</li> <li>- Appui d'ONG et partenaires externes</li> </ul> <p><u>Ressources humaines</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Possibilité de synergie des CLIN (lorsqu'existants) et programme de bon usage des antibiotiques</li> </ul> <p><u>Données de surveillance</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poursuite des activités de surveillance dans les années à venir (EPP, TSARA)</li> </ul> <p><u>Activités</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réalisation de cet atelier pour créer un réseau collaboratif</li> </ul>	<p><u>Eléments généraux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Budgets limités et à durée déterminée</li> <li>- Circuit du médicament et des antibiotiques non structuré (les patients hospitalisés vont récupérer les médicaments en ville)</li> <li>- Disponibilité aléatoire de certains antibiotiques (e.g. vancomycine)</li> <li>- Accès facile aux antibiotiques et sans prescription</li> <li>- Absence de méthodes de diagnostic rapide de germes résistants</li> <li>- Défaut de standardisation des procédures de laboratoires</li> </ul> <p><u>Ressources humaines</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Multiplicité des comités à l'hôpital</li> </ul> <p><u>Données de surveillance</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de résistance important de germes multi-résistants tels que <i>E. coli</i> BLSE</li> </ul> <p><u>Activités</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réticences de certains praticiens de changements de pratiques</li> </ul>

A la suite de cette analyse MOFF, les groupes devaient définir trois actions prioritaires en termes de bon usage des antibiotiques qui étaient :

1. **D'établir et renforcer les comités de bon usage des antibiotiques.** L'organisation doit accorder une priorité à la nomination de comités dédiés à la résistance aux antibiotiques, en veillant à ce que ces comités incluent des représentants de divers départements et domaines d'expertise. Afin de soutenir leurs activités, des réunions et ateliers réguliers devraient être organisés, permettant de présenter les avancées des comités de bon usage des antibiotiques, tout en encourageant la collaboration et le partage des connaissances entre les différentes équipes. De plus, il est essentiel de mettre en œuvre des programmes de formation complets axés sur la résistance aux antibiotiques pour le personnel médical et paramédical. Ces formations doivent souligner l'importance de la sensibilisation à la résistance aux antibiotiques et promouvoir les meilleures pratiques pour optimiser les soins aux patients tout en limitant la propagation de la résistance.
2. **D'améliorer les capacités et les protocoles des laboratoires.** Pour renforcer la lutte contre la résistance aux antibiotiques, il est essentiel d'améliorer l'infrastructure des laboratoires de microbiologie. Cela implique de s'assurer que les laboratoires soient bien équipés avec des instruments de qualité et en quantité suffisante, tout en garantissant l'acquisition de matériel, de réactifs et de consommables nécessaires pour améliorer la qualité du diagnostic microbiologique et des données de surveillance. En parallèle, le développement de procédures opératoires standard est indispensable pour permettre un diagnostic et contribuer à une surveillance de qualité des données de laboratoire, en complément de la formation du personnel sur les bonnes pratiques de techniques diagnostiques.
3. **D'améliorer la communication, la coordination et l'évaluation** entre professionnels impliqués dans la résistance aux antibiotiques. Il est important de renforcer la communication entre les comités de prévention et de contrôle des infections et du médicament au sein de l'hôpital en maintenant la synergie des compétences relatives à chacun des comités. L'amélioration de ces canaux de communication facilitera la mise en œuvre efficace des initiatives liées à la résistance aux antibiotiques. Par ailleurs, il est essentiel d'établir des protocoles de surveillance et d'évaluation systématiques, incluant la collecte régulière de données, leur analyse et un mécanisme de retour d'information. La mise en place d'indicateurs et de plans d'action permettra de suivre les progrès et d'identifier les domaines nécessitant des améliorations. Enfin, le suivi et l'évaluation continue des activités liées à la résistance aux antibiotiques est primordiale. Cela implique d'évaluer régulièrement l'efficacité des actions mises en œuvre, notamment grâce à des systèmes de surveillance clinico-biologiques afin de les ajuster en fonction des résultats obtenus.

Dans l'ensemble, cet atelier national de sensibilisation sur l'antibiorésistance a été un grand succès (Figure 31) avec des participants très motivés, désireux de travailler davantage à la mise en place d'un comité et de programmes de bon usage des antibiotiques, comprenant une meilleure détection des bactéries multirésistantes, une amélioration de la surveillance de la résistance aux antibiotiques et de la qualité des données surveillées, une utilisation rationnelle des antibiotiques et, enfin, des mesures de prévention et de contrôle des infections adaptées pour réduire le fardeau de

l'antibiorésistance dans les hôpitaux. L'une des caractéristiques marquantes de cet atelier était son accent sur la collaboration multidisciplinaire favorisant l'action collective (Figure 32). Dans un écosystème de soins de santé où la collaboration est primordiale, des professionnels de divers horizons — microbiologistes, cliniciens, pharmaciens et praticiens en prévention du risque infectieux — se sont réunis pour mettre en synergie leurs expertises. Cette transmission croisée des connaissances a généré des idées, des discussions, favorisant une compréhension holistique de la résistance aux antibiotiques. De plus, l'atelier a servi de canal pour l'échange des meilleures pratiques, permettant aux participants de tirer des enseignements d'initiatives réussies mises en œuvre dans d'autres contextes. À travers des études de cas et des sessions interactives, les participants ont été éclairés sur la complexité de cette problématique, mais ont également été équipés d'outils pragmatiques pour œuvrer sur le terrain. Sous l'égide des autorités sanitaires, les professionnels de santé doivent travailler main dans la main pour mettre en œuvre les interventions relatives au bon usage des antibiotiques et à la prévention du risque infectieux tels qu'ils ont été définis au cours de cet atelier. Les perspectives futures reposent sur un suivi et une évaluation des interventions mises en œuvre qui pourront être mesurés à l'occasion d'un prochain atelier prévu en Mars 2025 au Laos.

Figure 31. Niveau de satisfaction des participants ayant répondu au sondage sur l'atelier national sur l'antibiorésistance au Laos, Vientiane, Mai 2023 (n=54)

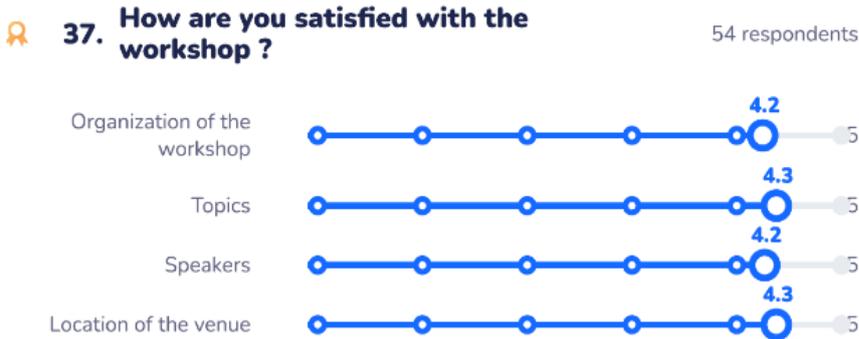


Figure 32. Photo officielle des participants à l'atelier national sur l'antibiorésistance au Laos, Vientiane, Laos, Mai 2023



**La sensibilisation des acteurs locaux, par cet atelier national organisé au Laos, favorise le changement de comportement et permet de doter les participants d'un socle de connaissances autour de la résistance aux antibiotiques.**

**Les principaux acteurs clés impliqués dans la résistance aux antibiotiques au Laos étaient conviés à cet atelier (professionnels de santé et décideurs politiques). L'atelier était animé par un microbiologiste clinique, un infectiologue et un praticien en prévention du risque infectieux/épidémiologiste. Des sessions participatives et interactives ont permis d'évaluer le niveau de compétences des participants sur le diagnostic biologique, l'usage des antibiotiques et les mesures de prévention et de contrôle des infections.**

**L'analyse contextuelle du terrain est un préalable à la mise en place d'un comité de bon usage des antibiotiques à l'hôpital qui doit se concentrer sur la collaboration entre les cliniciens et les biologistes à l'aide de canaux de communication efficaces et la mise en œuvre de programmes de bon usage des antibiotiques pour réduire leur usage inapproprié, qui doivent être évalués régulièrement par des données de surveillance.**

## 4.2. Programme éducatif sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques

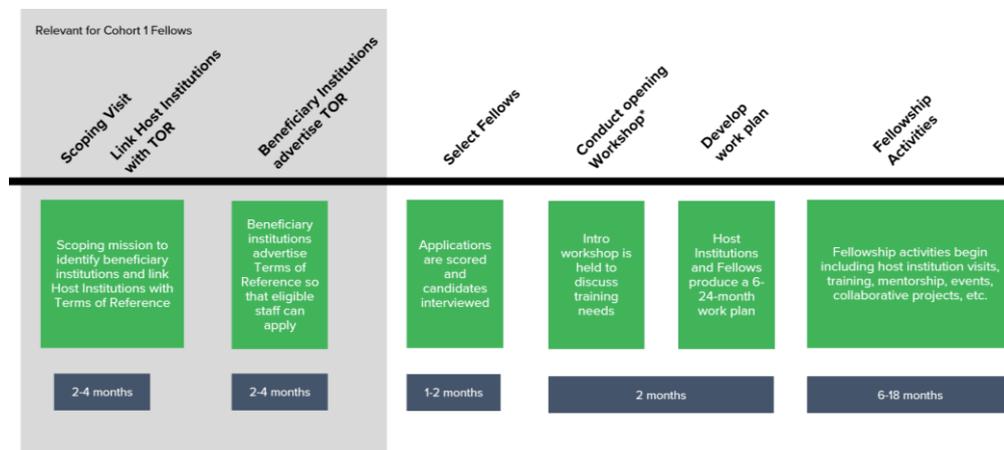
### 4.2.1. Introduction au programme éducatif du Fleming Fund

Le Fleming Fund est un programme d'aide britannique créé en 2015, visant à lutter contre la résistance aux antibiotiques dans les PRFI, principalement en Afrique et en Asie. Ce programme soutient 25 pays en renforçant leurs systèmes de surveillance pour collecter et utiliser des données sur la résistance aux antibiotiques, en améliorant les capacités des laboratoires de microbiologie et en favorisant l'utilisation rationnelle des antibiotiques (142). En complément des bourses nationales allouées aux pays pour le renforcement des activités de terrain, le Fleming Fund propose aussi des programmes éducatifs nommés Fellowships pour renforcer les compétences des acteurs locaux impliqués dans la résistance aux antibiotiques (164).

Les bourses fournissent un financement pour soutenir une formation en cours d'emploi sur une période de 6 à 24 mois, incluant un apprentissage structuré, du tutorat et le développement de compétences pour plusieurs boursiers dans chaque pays bénéficiaire (Figure 33). Ces bourses ne dupliquent pas la formation de base, mais se concentrent sur le développement de compétences avancées et de leadership pour promouvoir l'application des meilleures pratiques dans des « institutions bénéficiaires » identifiées, tout en promouvant le principe d'une Seule Santé. Les institutions bénéficiaires sont des organisations telles que des laboratoires de référence sur la résistance aux antibiotiques et des unités d'épidémiologie dans les secteurs de la santé humaine et animale, ainsi que des hôpitaux et/ou des agences sanitaires ou le Ministère de la Santé, qui apportent une valeur stratégique et une complémentarité pour atteindre les objectifs du Fleming Fund dans le pays. Ce sont également les institutions les plus susceptibles de tirer un bénéfice durable des activités de la bourse, et beaucoup d'entre elles sont soutenues par le biais de la subvention nationale.

L'objectif initial du programme éducatif est de renforcer la qualité des données de surveillance du laboratoire ainsi que l'analyse et l'utilisation des données de surveillance de la résistance aux antibiotiques et de participer à l'amélioration de l'usage des antibiotiques dans le pays concerné. Les boursiers de chaque pays sont soutenus par des tuteurs externes issus d'institutions de renommée mondiale qui fournissent l'expertise nécessaire pour répondre aux besoins des boursiers et les aider à améliorer dans la mise en œuvre d'actions de santé publique au sein de leurs institutions.

Figure 33. Exemple de processus de mise en œuvre de programme éducatif du Fleming Fund (164)



#### **4.2.2. Programme éducatif « Professional Fellowship » sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques au Laos**

La Fondation Mérieux intervient comme l'une des institutions hôte du programme éducatif du Fleming Fund au Laos en 2022. Elle est impliquée dans trois programmes éducatifs dont l'un d'entre eux était ciblé sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques.

Les candidats éligibles à une bourse du programme éducatif devaient répondre aux critères suivants :

- Être citoyen ou résident du Laos.
- Être disponible et s'engager à participer pleinement au programme de bourse à temps partiel pendant toute la durée (prévue de 7 à 12 mois), en accord avec l'institution bénéficiaire.
- Maîtriser la communication et l'utilisation des outils informatiques (traitement de texte, tableurs et Internet)
- Satisfaire aux exigences de maîtrise linguistique (langue anglais écrite et parlée).
- Occuper un poste permettant au candidat de développer et de conseiller sur les actions concernant la résistance aux antibiotiques/la consommation et/ou l'usage des antibiotiques au Laos.
- Développer un leadership sur les données de santé liée à la résistance aux antibiotiques et contribuer à fournir des conseils fondés sur des preuves pour le développement de politiques et de programmes de lutte contre la résistance aux antibiotiques dans le secteur de la santé humaine et dans le cadre de l'approche Une Seule Santé.

Les bourses accordées sont à temps partiel (environ entre 0,3 – 0,5 ETP) et se déroulent pendant que le candidat poursuit ses fonctions normales dans le cadre de son travail de routine. Les candidats retenus sont donc censés rester employés par leur institution bénéficiaire pendant toute la durée du programme.

Nous concernant, le programme éducatif s'intitulait « Health informatics on AMR – en santé humaine ». L'institution bénéficiaire était le Département de la Lutte contre les Maladies Transmissibles (DCDC) du Ministère de la Santé du Laos et l'institution hôte était la Fondation Mérieux. Les objectifs spécifiques de ce programme étaient de renforcer les capacités en gestion et analyse des données sur la résistance aux antibiotiques et de participer à la dissémination des données de surveillance de la résistance aux antibiotiques au Laos afin de plaider dans des actions en santé publique pour combattre la résistance aux antibiotiques au Laos.

Dr Phonvixay Vilaylangsy (Boursier LA22), Médecin au DCDC du Ministère de la Santé au Laos a donc bénéficié d'un co-tutorat sur la période juillet 2022 à janvier 2023 par le Dr Nathalie de Rekeneire, épidémiologiste, et moi-même. Dr Vilaylangsy occupait le poste d'officier technique dans ce département depuis 2019. Dans le cadre de ses fonctions, ses missions relèvaient de la lutte contre le VIH, le paludisme et la tuberculose mais il était fortement impliqué dans la lutte contre les maladies vectorielles telles que la dengue, endémique dans cette région du monde. Néanmoins depuis 2022, lui ont été confiées des activités relatives à la résistance aux antibiotiques, notamment sur l'organisation d'événements telles que la Laos Antibiotic Awareness Week et une contribution à la transmission des données de surveillance GLASS-AMR à l'OMS. Toutefois, son expérience sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques est balbutiante, justifiant pleinement son éligibilité à ce programme éducatif. Aussi, le Dr Vilaylangsy occupe une fonction stratégique au sein du ministère de la Santé au

Laos lui permettant d'être à l'interface des différentes instances sanitaires impliquées dans la surveillance de la résistance tels que le NCLE pour la santé humaine, la FDD pour la surveillance de la consommation des antibiotiques, le DHR pour la surveillance de l'usage des antibiotiques ou le National Animal Health Laboratory (NAHL) pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques en santé animale. Le Dr Vilaylangsy bénéficie d'une position hiérarchique élevée au sein du Ministère de dispose d'un regard sur les activités de surveillance hospitalière, ce qui lui permet de contribuer significativement dans la mise en place des activités et d'interventions au niveau local pour limiter le fardeau de la résistance aux antibiotiques au Laos.

Le Tableau 23 décrit la feuille de route développée par le Dr Nathalie de Rekeneire et moi-même pour le tutorat du Dr Phonvixay Vilaylangsy sur la période Juillet 2022-Janvier 2023. Le programme éducatif était entre autres composé de travaux personnels, d'e-learning et d'une lecture critique d'article. Les cours « théoriques » ciblaient les bases fondamentales en épidémiologie, les différents systèmes de surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques en précisant leurs atouts et leurs enjeux. Un cours en présentiel sur la validation et l'analyse descriptive des données de surveillance (données GLASS-AMR Laos 2021 et données TSARA Laos 2023) avec le logiciel Stata® version 18.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, États-Unis) lui a été délivrée pour mieux comprendre concrètement l'architecture et les variables incluses dans les données de surveillance. Le boursier a eu l'occasion de participer au 3<sup>ème</sup> cours international de la résistance aux antimicrobiens avec une approche Une Seule Santé organisé par la Fondation Mérieux au Centre des Pensières à Annecy, France du 7 au 11 Novembre 2022 où il a profité de conférences délivrées par des experts mondiaux de l'antibiorésistance accompagné de cas cliniques concrets de mise en pratique. Ce cours répondait aussi à l'un des objectifs de créer un réseau de professionnels impliqués dans la résistance aux antibiotiques. Par la suite, le Dr Vilaylangsy a pu bénéficier d'un stage d'observation à mes côtés à l'Unité d'Hygiène et Epidémiologie des Hospices Civils de Lyon en Novembre 2022 où il a pu principalement voir les activités de surveillance des bactéries multi-résistantes, et comprendre les mesures de prévention et de contrôle des infections mise en place dans les services cliniques. Aussi, à travers ce programme éducatif, le Dr Vilaylangsy a renforcé ses compétences en termes de communication et de leadership pour la conduite de projets en lien avec la surveillance de la résistance aux antibiotiques. Sur le terrain, le Dr Vilaylangsy a participé à la mise en place et à la collecte des données de l'EPP sur l'usage des antibiotiques à Luang Prabang sur la période Octobre 2022-Mai 2023. Parallèlement, il a significativement contribué à la création d'un comité de bon usage des antibiotiques à l'hôpital Mahosot (Vientiane, Laos), en étroite collaboration avec la boursière LA23 Dr Manivanh Vongsouvath, cheffe du laboratoire de microbiologie.

Sur les 7 mois de tutorat, le Dr Vilaylangsy a reçu 12 formations, réalisé 4 travaux personnels et dispensé une présentation d'un article scientifique sur le protocole ACORN du LOMWRU (165). Il a participé à un cours international sur la résistance aux antimicrobiens via l'approche Une Seule Santé (3<sup>ème</sup> Cours AMR de la Fondation Mérieux, Centre des Pensières, Veyrier-le-Lac, Novembre 2022 (166)) suivi d'une visite d'une semaine en France pour un stage d'observation aux Hospices Civils de Lyon. Dr Vilaylangsy a également produit 23 livrables et a brillamment obtenu son diplôme de réussite à ce programme éducatif en Février 2023 à la suite de 45 heures de formation pour renforcer ses compétences sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques.

Au final, Dr Vilaylangsy a démontré une motivation continue tout au long de ce programme éducatif, qui lui a permis de se familiariser davantage avec les problématiques liées à la résistance aux antibiotiques, de faire un état des lieux des activités de surveillance de la résistance aux antibiotiques au Laos, et de mieux comprendre les enjeux associés à la collecte et à l'interprétation des données de surveillance. Grâce aux activités proposées, il a également pu établir des canaux de communication efficaces avec d'autres boursiers et travailler en synergie avec divers acteurs, au-delà de son département et du ministère de la Santé au Laos. Ce programme éducatif encourage non seulement un changement de comportement individuel, mais permet aussi à Dr Vilaylangsy, par sa posture hiérarchique, de contribuer à mettre en place des interventions en matière de lutte contre l'antibiorésistance. Cependant, malgré ces points positifs, son accompagnement a nécessité un investissement important. La première difficulté a été de mettre en place un canal de communication efficace entre le boursier et ses tuteurs pour le suivi des activités. Les courriels étant peu utilisés au Laos, il a fallu trouver d'autres moyens de communication, notamment par SMS, pour échanger régulièrement avec Dr Vilaylangsy. De plus, occupant en poste à responsabilité au Ministère de la Santé associé à de nombreux déplacements liés à ses missions sur la lutte anti-vectorielle, le temps accordé aux activités du programme était relativement limité et ne répondait pas toujours aux objectifs du Fleming Fund, fixés à 0,3 ETP par semaine.

Dans une optique de continuité d'éducation et de formation des acteurs locaux, une nouvelle cohorte de boursiers a été constituée sur la période d'avril 2024 à décembre 2025 grâce à un nouveau financement obtenu par la Fondation Mérieux dans le cadre de ce programme éducatif du Fleming Fund. Au total, 10 boursiers suivent actuellement ce programme encadré par 5 tuteurs, dont un infectiologue (Dr J. Saison), une microbiologiste clinique (Dr E. Dorangeon), deux vétérinaires (Dr V. Brioudes et Dr M-H. Laaberki), et une épidémiologiste (Dr C. Elias). Six bourses « professionnelles », axées sur le développement des compétences techniques, 4 des bourses « politiques », axées sur la promotion du leadership en matière de résistance aux antibiotiques et de bonne gouvernance ont été octroyées. Pour continuer sur cette lancée, Dr Vilaylangsy sera l'un des boursiers « politique » et a souhaité cette fois-ci se doter d'outils de sensibilisation et d'éducation à la résistance aux antibiotiques auprès de la population générale (167).

**Le programme éducatif, tel que la bourse professionnelle du Fleming Fund, vise à renforcer les connaissances sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les PRFI et à intégrer cette activité dans un cadre politique plus large.**

**Ce programme a offert au boursier des outils pour mener des activités en autonomie et en collaboration, notamment en épidémiologie, en gestion des données de surveillance, et en leadership en matière de résistance aux antibiotiques, sous la supervision de tuteurs.**

**Le programme comprenait des formations, des travaux dirigés et des stages, permettant au boursier, en tant que cadre du Ministère de la Santé du Laos, de contribuer au renforcement des activités et de soutenir certaines décisions politiques liées à la surveillance et plus globalement à la lutte contre la résistance aux antibiotiques.**

Tableau 23. Feuille de route des activités proposées pour le programme éducatif du Dr Vilaylangsy (LA22) du Fleming Fund, Laos, 2022-2023

Fleming Fellowship Workplan																
Country:		Laos	Beneficiary Institution:		Department of Communicable Disease Control (DCDC)											
Fellowship:		LA22 AMR Health Informatics – Human Health (DCDC)	Fellow:		Dr. Phonvixay Vilaylangsy											
Date:		29 April 2022	Position:		Medical health officer at the Disease prevention Division, DCDC											
Mentor:		Nathalie de Rekeneire, Christelle Elias (Fondation Mérieux)	Code:		LA22											
Add/delete rows as necessary depending on the number of objectives, outputs and activities																
Fellowship Activities and Deliverables																
ToR Activity		Workplan Activities		Deliverables		Timing (Months)					Rationale	Anticipated effort in days				
Number	Description	Number	Description	Number	Description	Q1	Q2	Q3								
						July	Aug	Sep	Oct	Nov			Dec	Jan		
<b>A: Individual Fellowship Activities</b>																
A.1	Desk based activities	A.1.1	Conducting a review of current evidence on AMR surveillance in the community in Laos	A.1.1.1	Short report summarizing: 1. Search keywords for web-based databases/Listing of available publications on AMR surveillance (hospital-based and community level) according to a OneHealth approach in Laos/Websites link. 2. Key findings from the systematic review exercise and any implications for the Fellowship.	1,5	1,5								3	
		A.1.2	Review of the AMR National Action Plan (NAP) Laos	A.1.2.1	Short report summarizing: 1. List the main actors involved in the NAP for AMR 2. Key findings from any implications for the Fellowship.		1,5								1,5	
		A.1.3	Conducting a review on the antibiotic consumption and use in the community and the hospital sector in Laos	A.1.3.1	Short report summarizing: 1. Search available publications on antibiotic consumption and use in Laos. 2. Key findings from this systematic review exercise			1,5							1,5	
		A.1.4	Generate AMR indicators from local AMR data	A.1.4.1	Short report summarizing: 1. From the database provided, generate AMR indicators. 2. Present key AMR indicators from the statistical analysis, mapping AMR data, and interpreting AMR indicators							1,5			1,5	
A.2	Training activities (online and in-person)	A.2.1	Training on main multi-resistant bacteria, resistance mechanisms, and epidemiology	A.2.1.1	List main multiresistant pathogens and their prevalence according to specific countries		0,5								0,5	
		A.2.2	Article review : critical reading/analysis of the article by each Fellow (each Fellow presents the article he/she has read to the other Fellows and mentors)	A.2.2.1	1. Oral report of the review of a paper to the fellows and mentors. 2. Report on debriefing with the mentor indicating how learning from the training will be applied.		0,5								0,5	
		A.2.3	The training will focus on the analytical methodology used in scientific epidemiology publications on AMR	A.2.3.1	1. Checklist of main methodological aspects for analysis and documentation to be reviewed. 2. Report on debriefing with the mentor indicating how learning from the training will be applied.				1						1	
		A.2.4	Laboratory visit in a hospital (Mahosot hospital) for observation and understanding of AMR diagnosis (Work in real life)	A.2.4.1	List main diagnostic tools related to AMR			1							1	
		A.2.5	Training in epidemiological methods -Design of a database- data management and descriptive analyses	A.2.5.1	1. Training tool available. 2. Report on debriefing with the mentor indicating how learning from the training will be applied.			2								2
		A.2.6	Training in basic statistics (R ou STATA software) (online MOOC)	A.2.6.1	Perform basic statistical analysis (frequency of different AMR indicators)			2	1							3
		A.2.7	Training will focus on strengthening the Fellow's capability to assess quality of data acquisition and management	A.2.7.1	1. Checklist of main aspects for analysis (e.g. completeness, missing data, coding errors, outliers, double entry pros and cons, timeliness, integrity, versioning, backup, security) . 2. Report on debriefing with the mentor indicating how learning from the training will be applied.					1,5						1,5
		A.2.8	Training will build on A2.6. The training will focus on strengthening the Fellow's capability to analyse AMR data from surveillance sites	A.2.8.1	Short report on how the training has been tailored to the Fellow's needs & expectations and how learning from the training will be applied.							1,5				1,5
		A.2.9	Training in data surveillance and application to AMR (Types of surveillance, Key indicators in AMR surveillance, Interpreting AMR surveillance data, Difference between AMR, AMC and AMU, Example of AMR surveillance data in LMICs).	A.2.9.1	1. List the different types of surveillance, the key indicators. 2. write a report: interpretation of the AMR Surveillance data example							2,5				2,5
		A.2.10	From lab to surveillance data : Training on WHONET and GLASS-AMR on how to report data to health authorities linked to activities in A.1.4 and A.2.9.	A.2.10.1	Proficiency in the use of WHONET and uploading AMR data in the GLASS format								1 day foreseen in A.2.11			
		A.2.11	A one week real life experience of an efficient collaboration and communication in the Lyon University Hospital (Dr Elias)	A.2.11.1	Short report on training received and how learning will be applied.							5				5
		A.2.12	Training provided on tailoring messages and writing Policy briefs on AMR	A.2.12.1	1. Training tool and short report on training received and how learning will be applied. 2. Draft of appropriate messages tailored to various audiences: public, decision-makers.									1		1

A.3	Mentoring from Host Institution	A.3.1	Regular review of progress with mentor (approx. fortnightly)	A.3.1.1	Record of mentoring sessions, including agenda items set by the Fellow, notes on what was discussed and action items.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	Regular discussions and debriefing between the fellow and the mentor are critical to maintain the dynamic of the progress.	3				
		A.3.2	Develop an effective communication strategy applied to AMR data reporting from surveillance sites (Margaux Luciani-Fondation Mérieux)	A.3.2.1	1. Guideline for effective communication strategies to engender maximum support and participation. 2. Draft list of clear messages, to be delivered							1,5	Understand the principles of communication strategy development	1,5				
A.4	Development of tools to influence policy and drafting of strategy documents	A.4.1	In consultation with LA23 Fellow, development and application of methodology and tools for identifying and engaging AMR data reporting from surveillance sites	A.4.1.1	1. Listing of key stakeholders (government, politicians, academics, professional organisations, donors etc); 2. Design of an event or meeting to understand and interact with stakeholders, taking their views into account to elicit recommendations and suggestions.							2	Knowledge and meeting with all stakeholders involved in AMR is essential for the elaboration of recommendations in AMR surveillance and action	2				
		A.4.2	With the LA23 Fellow, develop a guideline with practical tips and suggestions on how to establish and sustain the multisectoral collaboration needed to develop and implement NAP on AMR.	A.4.2.1	1.A diagram describing how the various AMR/ OH stakeholders relate to each other in Laos. 2. Guideline for engaging stakeholders for multisectoral collaboration, including a list of suggested communication products (e.g. progress updates, technical briefings) that would help keep key stakeholders across sectors informed, interested and engaged.						1 day foreseen in A.6.1		Multisectoral working for AMR requires an engagement from all stakeholders in a One Health approach, which needs a collaboration between the fellows in order to achieve this goal					
A.5	Advocacy and Leadership	A.5.1	This training will build on A.4.2.: With LA23 Fellow, identify 1-2 key AMR advocacy objectives (e.g. through reference to NAP reviews &/or stakeholder consultation. Understand and document the context for change, who will be involved in change and the multiple paths to influencing change.	A.5.1.1	Short report on the Fellow's analysis of changes/updates needed to improve AMR surveillance and action in the specific governance context of Laos.							1	How change happens is context specific. Effective AMR advocacy needs to be evidence-based and tailored to the governance and decision-making context.	1				
		A.5.2	Drawing on the advocacy literature, evidence base and the A.5.1 analysis, work with the LA23 Fellow to define a systematic and strategic advocacy approach to influence national policy and / or improve AMR surveillance practice.	A.5.2.1	An advocacy strategy based on global/national best practice and the Laos evidence-base, that is tailored to the Laos stakeholder and governance context. The strategy should include reference to a core message explaining why the change is important and how the change can take place is suggested.							1,5	Identifying decision makers in the real world and tailoring messages to them is critical to influence change, and is likely to be a key element of an effective advocacy approach.	1,5				
A.6	Expert Meeting on AMR/AMU surveillance	A.6.1	3rd antimicrobial courses on AMR and One Health organized by FMs in France (November 2022) Meeting with mentors at the antimicrobial course (mentoring facilitating networking to fellows)	A.6.1.1	Certificate of attendance <b>plus a note on the experience including networking contacts.</b>						4,5		Sharing knowledge between experts operating in similar context is always a beneficial experience to expand knowledge networks and apply Fellowship learning.	4,5				
<b>B: Collaborative Fellowship Activities</b>																		
B.1	One Health collaboration between human and animal sectors	B.1.1	One Health collaboration between human and animal sectors	B.1.1	Regular meetings/ exchanges between Fleming Professional Fellows from Bioinformatics, Health informatics, Human Health and Animal Health sectors to build a community of practice and harmonise communication, data management and analysis for action on AMR. Regular meetings with cohort I Fellows;					1	1	1 day foreseen in A.6.1	1	Creating close relationship between Fleming Fellows in the human (NCLE) and veterinary sector (NAHL) is the first and critical step to enhance OH approach.	3			
B.2	Networking with others in AMR and AMU beyond Laos	B.2.1	Networking with others in AMR and AMU beyond Laos through monthly webinars	B.2.1	Participation in meetings, symposium, or webinars to expand the Fellow's AMR networks and provide opportunities for AMR/DH knowledge exchange (online or in-person attendance)					0,5	0,5	0,5	0,5	This activity is consistent with the Fellowship TOR. Exchanging knowledge with regional / international colleagues is likely to be beneficial for expanding networks and increased exposure to best practice / current AMR debates.	2			
Collaborative Projects		Objectives																
Number		Title		Number		Objective		Description										
C.1		No activity required but can be taken on if time and budget allow																
										2	4,5	7	5,5	17	1	9	Estimated time for workplan completion *	45,5
															Estimated FTE *		0,33	

### 4.3. Révision des recommandations de bon usage des antibiotiques

L'adaptation des recommandations de bon usage des antibiotiques répond à l'un des trois objectifs principaux de la surveillance de la résistance aux antibiotiques : la prise de décision clinique. Une revue globale des recommandations au sein des pays des Nations Unies a montré que leur disponibilité dans les pays à ressources limitées était faible et que leur qualité était souvent insatisfaisante (98). Souvent, ces guides s'inspirent fortement de ceux de pays à haut revenu, malgré des différences dans l'écologie bactérienne locale, où les taux de résistance sont généralement plus élevés. De plus, cette même étude a révélé que la majorité des recommandations ne prenait pas en compte les profils locaux de résistance, pourtant essentiels pour orienter les cliniciens dans le choix de l'antibiothérapie empirique. Bien que les recommandations existantes au niveau national soient de qualité variable, leur présence témoigne de la nécessité de les avoir. Cela ouvre la voie à la prochaine étape, qui consiste à intégrer les données de résistance bactérienne issues des surveillances nationales pour les adapter. Des systèmes de surveillance clinico-biologique, tels que TSARA, permettent de générer des données épidémiologiques et microbiologiques fiables, à destination des sociétés savantes, afin de réviser les recommandations pour une meilleure utilisation des antibiotiques.

Pour aider les pays dans ce processus, le département des Médicaments Essentiels de l'OMS a mis à jour la sélection des antibiotiques de la liste des médicaments essentiels, qui représentent 8% de tous les médicaments répertoriés (143) et propose des recommandations de priorisation des antibiotiques dans le traitement empirique des infections les plus courantes dans l'objectif de limiter les prescriptions inappropriées. L'intégration de la classification « Access Watch and Reserve » (AWaRe) de l'OMS a aussi été prise en compte afin d'orienter les décisions cliniques et de permettre le suivi et l'évaluation de l'utilisation des antibiotiques à l'aide des données de surveillance (65,67). De plus, un outil interactif de concordance des listes de médicaments essentiels de chaque pays par rapport à la liste globale a été développé, permettant d'identifier des pistes d'amélioration sur l'usage des antibiotiques pays par pays (168). Par exemple, la liste malgache présente 68% de concordance par rapport à la liste de l'OMS. De manière rassurante, ces divergences reposent essentiellement sur des molécules n'ayant pas des propriétés antibactériennes. En termes d'antibiotiques, la liste des médicaments essentiels à Madagascar incluait en sus des molécules comme l'acide nalidixique ou l'acide niflumique ou la rifamycine, peu pourvoyeuses de résistances. Par contre, aucune donnée n'a été rapportée pour le Laos dans ce répertoire (168).

Le travail d'adaptation des recommandations de bon usage des antibiotiques a été initié en 2024 à Madagascar avec la Société savante de Pathologie Infectieuse Malgache (SPIM)(169), la Société savante Malgache de Pédiatrie (SOMAPED) (170) et la Société savante Malgache de Biologie (SOMABIO) (171) où les données issues de TSARA III ont été partagées avec ces trois acteurs pour faire voir le jour les nouvelles recommandations intégrant l'écologie bactérienne malgache et les profils de résistance locaux (83). La parution du prochain Guide des infections courantes à Madagascar est prévue pour le début de l'année 2025.

Concernant le Laos, des recommandations de bon usage des antibiotiques ont été élaborées à plusieurs reprises, dont la dernière version date de Janvier 2021 avec un guide pour les adultes (84) et un autre pour la pédiatrie (85). A notre connaissance, ces recommandations bien qu'exhaustives s'inspirent fortement de recommandations d'autres pays sans nécessairement tenir compte de

l'écologie locale où les données de surveillance GLASS-AMR étaient encore balbutiantes à cette date. Aussi, l'absence de sociétés savantes de microbiologie ou d'infectiologie et de liste nationale de médicaments essentiels n'encourage pas ce travail qui repose majoritairement sur une expertise externe au pays. A cela s'ajoute un changement radical mais nécessaire de comportement des prescripteurs pour consulter les recommandations pour les aider dans le choix de l'antibiothérapie. Une récente étude menée en 2022 par Chansamouth *et al.* montrait que bien que les prescripteurs soient satisfaits de l'existence et du contenu des recommandations, ces dernières n'étaient que très peu consultées (159). Les prescripteurs expliquaient ce comportement par le fait qu'ils pouvaient facilement se souvenir des recommandations de traitement antibiotique puisqu'ils prenaient en charge et traitaient des patients infectés au quotidien. L'un des principaux motifs de consultation des recommandations était pour l'adaptation posologique des doses dans le cas de patients insuffisants rénaux ou hépatiques (159). Et plutôt que de se référer aux recommandations existantes, les cliniciens étaient fortement encouragés par leurs pairs à se rapporter aux manuels de formation médicale initiale tels que le manuel d'Harrison de médecine interne (172). Une précédente étude menée au Laos en 2012 avait aussi soulevé que plus d'un prescripteur sur 5 déclarait que leur prescription était motivée par la disponibilité des antibiotiques plutôt que par la cause de l'infection (173). L'adaptation de ces recommandations de bon usage des antibiotiques doit donc tenir compte des antibiotiques accessibles au sein du pays afin d'adapter ces dernières en fonction de l'écologie locale mais aussi d'autres facteurs logistiques et économiques.

**L'adaptation des recommandations sur le bon usage des antibiotiques est essentielle pour orienter la prise de décision clinique dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques. Cependant, dans les PRFI, la qualité de ces recommandations est souvent insuffisante et ne tient pas compte des données de l'écologie locale.**

**Des systèmes de surveillance comme TSARA génèrent des données fiables qui peuvent être intégrées aux recommandations pour les adapter au contexte national ou local.**

**À Madagascar, trois sociétés savantes ont participé à la révision des recommandations de bon usage des antibiotiques en s'appuyant sur les données de surveillance TSARA.**

**Au Laos, bien que des référentiels existent, ils sont peu consultés et souvent basés sur des recommandations externes.**

**L'adaptation des recommandations doit également prendre en compte la disponibilité des antibiotiques dans chaque pays tout en intégrant la classification AWaRe de l'OMS.**

#### **4.4. Discussion**

Trois actions de santé publique ont été déclinées pour inciter à la fois au changement de comportement individuel et encourager l'action collective, tout en guidant les décideurs politiques. Grâce à certains résultats issus de la surveillance TSARA et de l'EPP, ces actions ont pu être adaptées au contexte local, permettant de prioriser efficacement les interventions sur le terrain. Le renforcement de la collaboration entre cliniciens et biologistes grâce à l'appui d'un comité de gestion des antibiotiques a été largement abordé au cours de l'atelier de sensibilisation. Ce dernier a laissé une forte impression sur les participants, soulignant l'importance de maintenir cette synergie entre les différents professionnels de santé (cliniciens, microbiologistes, pharmaciens et praticiens en prévention et contrôle des infections) au sein de l'hôpital pour un usage plus responsable des antibiotiques et un renforcement de la prévention et du contrôle des infections. Cet atelier réunissait non seulement des professionnels de santé, mais également des décideurs politiques, qui eux aussi ont besoin d'être mieux sensibilisés, éduqués et informés sur les outils et dispositifs de lutte contre la résistance aux antibiotiques. A ce titre, le programme éducatif du Fleming Fund s'intègre parfaitement dans cette démarche et a permis à l'un des cadres du ministère de la Santé d'en bénéficier. Enfin, la révision des recommandations sur le bon usage des antibiotiques, basée sur les données de surveillance, est un autre point encourageant dans l'amélioration de l'usage des antibiotiques. Bien que des efforts supplémentaires soient nécessaires pour inciter à la consultation de ces recommandations, l'intégration des données sur l'écologie bactérienne locale est un progrès notable notamment à Madagascar.

Les points focaux au sein des institutions sanitaires, ainsi que les directeurs d'hôpitaux, doivent faire preuve de leadership pour soutenir et diriger ces dernières initiatives, qui doivent s'intégrer pleinement dans les plans d'action nationaux actuels et futurs contre la résistance aux antibiotiques. Cependant, toutes ces actions doivent être consolidées et répétées de manière continue (comme le suggère la dernière étape du cycle de Prochaska) afin que les résultats finaux se maintiennent dans le temps et bénéficient durablement aux populations.

## 5. Discussion générale

### 5.1. Synthèse des travaux de recherche

La résistance aux antibiotiques est une crise sanitaire mondiale, et son impact est particulièrement néfaste dans les PRFI tels que le Laos ou Madagascar, où les systèmes de santé sont souvent sous-dimensionnés et les ressources limitées. Ces pays font face à des défis majeurs pour surveiller et gérer l'usage et la consommation des antibiotiques, exacerbés par des infrastructures médicales fragiles, un accès limité aux soins et des professionnels de santé insuffisamment formés. La surveillance de la résistance aux antibiotiques est donc essentielle pour comprendre l'ampleur du problème, orienter les politiques de santé publique, améliorer la gestion des antibiotiques et changer les comportements. Le système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens, GLASS, mis en place par l'OMS en 2015, a été conçu pour harmoniser cette surveillance à l'échelle mondiale. Le module de surveillance GLASS-AMR propose un cadre standardisé pour la collecte, l'analyse et le partage des données de laboratoire sur la résistance aux antibiotiques, avec pour objectif de fournir des informations comparables entre les pays, facilitant ainsi une compréhension globale des tendances et des dynamiques de la résistance bactérienne. Cependant, la structure du système GLASS-AMR de l'OMS, qui repose principalement sur les données issues des laboratoires, présente des limites importantes. Bien que les données de laboratoire soient essentielles pour identifier les agents pathogènes résistants et suivre les tendances microbiologiques, elles ne capturent pas nécessairement la réalité clinique de la prise en charge thérapeutique des patients. Par exemple, elles peuvent omettre des informations clés sur les antécédents médicaux, les comorbidités ou les prescriptions antibiotiques qui influencent la dynamique de l'antibiorésistance. Cette dépendance aux données de laboratoire peut également introduire un biais de sélection, car ces données sont souvent dérivées de patients hospitalisés, ce qui ne reflète pas nécessairement l'état de la population qui n'est pas surveillée. En outre, dans les PRFI, où les ressources sont limitées, la capacité des laboratoires à savoir correctement effectuer la culture et les antibiogrammes est hétérogène, compromettant la qualité et la représentativité des données collectées. L'absence de systèmes informatisés de laboratoire et de dossiers électroniques complique encore la collecte et l'analyse des données, limitant l'efficacité du système GLASS-AMR dans ces contextes.

Ainsi, les systèmes de surveillance basés uniquement sur des données de laboratoire sont nécessaires mais pas suffisants et ne permettent pas de répondre à l'objectif d'aider le prescripteur dans le choix adapté de l'antibiothérapie empirique. Face à cette limite, les systèmes de surveillance clinico-biologique trouvent donc toute leur place pour répondre à cet objectif et apparaissent comme une solution prometteuse pour fournir une image plus complète et représentative de la résistance et l'usage des antibiotiques. Ces systèmes combinent les approches centrées sur le laboratoire avec des données cliniques et épidémiologiques, permettant ainsi de relier les résultats microbiologiques aux informations cliniques des patients (TSARA). Inversement, ces systèmes peuvent également disposer d'une approche d'abord orientée vers le patient en associant les données cliniques aux données microbiologiques (EPP). Cette articulation des données offre une perspective plus nuancée, en tenant compte non seulement des agents pathogènes résistants identifiés, mais aussi des conditions cliniques et des antécédents, du pronostic des patients et du lien entre les prescripteurs et le laboratoire. Par exemple, à l'aide de la multiplicité des variables collectées, un système clinico-biologique permet de comprendre non seulement quelles bactéries sont résistantes, mais aussi dans quels contextes

cliniques cette résistance se développe, quels types de patients sont les plus à risque, et quels sont ces facteurs (de risque ou protecteurs) qui influencent les pratiques de prescription des antibiotiques.

Les systèmes de surveillance clinico-biologique TSARA et l'EPP utilisent des designs de surveillance complémentaires, à la fois longitudinaux et transversaux pour compiler les données microbiologiques aux données cliniques ce qui permet aussi de pallier les limites de chacun des systèmes. Les systèmes longitudinaux comme TSARA permettent d'inclure les patients de façon prospective, assurant un niveau de preuve meilleur et la prise en compte des déterminants associés à l'utilisation des antibiotiques. Les données de surveillance TSARA, collectées à l'échelle nationale, sont essentielles pour guider les politiques de santé dans la révision des recommandations de bon usage des antibiotiques tenant compte de l'écologie locale. Les études transversales, comme les EPP, quant à elles, fournissent une photographie à un instant donné de la prévalence de l'usage des antibiotiques à l'hôpital et de la conformité des prescriptions empiriques aux recommandations de bon usage, utile pour obtenir rapidement des résultats pour l'application de mesures correctives pour améliorer les pratiques de prescription.

De manière conjointe, les données de surveillance TSARA et de l'EPP ont toutes deux révélé l'usage excessif de la ceftriaxone, un antibiotique de la catégorie Watch de l'OMS, souvent utilisé de manière parentérale, ce qui indique la nécessité d'améliorer les pratiques professionnelles pour épargner les antibiotiques à large spectre. L'une des observations clés est l'absence fréquente de lien direct entre les résultats microbiologiques et les données cliniques, justifiant la faible conformité des prescriptions antibiotiques aux recommandations de bon usage des antibiotiques et expliquant ainsi leur utilisation inappropriée. Ceci est d'autant plus marquant pour les prescriptions issues des services de gynéco-obstétrique qui témoigne de l'usage le moins approprié que ce soit à Madagascar ou au Laos. En outre, ces systèmes facilitent une meilleure compréhension des mécanismes de l'antibiorésistance, en décrivant non seulement les profils de prescription, mais aussi en identifiant les facteurs de risque et les comportements cliniques qui contribuent à la propagation de la résistance. La collecte de données de morbi-mortalité avec TSARA permet également d'estimer le fardeau global de la résistance aux antibiotiques dans les PRFI, fournissant des indicateurs essentiels pour l'évaluation des politiques de santé publique.

Néanmoins, plusieurs enjeux persistent. La représentativité des données reste problématique en raison du biais de sélection, car les patients hospitalisés représentent souvent une fraction spécifique et non représentative de la population générale. L'absence de données populationnelles complètes, associée à des problèmes de qualité des données et à la capacité limitée des laboratoires, constitue un obstacle non négligeable à une surveillance efficiente. Le financement insuffisant ou à durée déterminée pour soutenir une surveillance durable, ainsi que l'absence de systèmes informatisés robustes, freinent également la mise en œuvre de ces initiatives dans les PRFI. De plus, il existe souvent un décalage entre la volonté des autorités sanitaires de lutter contre la résistance aux antibiotiques et la mise en œuvre effective des actions de santé publique.

Malgré ces obstacles, une surveillance efficiente et pérenne peut catalyser des actions de santé publique ciblées. Par exemple, des initiatives de changement de comportement, telles que la sensibilisation des professionnels de santé à travers des ateliers de formation, peuvent améliorer la prise de conscience autour de l'antibiorésistance et promouvoir des pratiques de prescription plus

optimales. L'éducation des acteurs impliqués dans la gestion de la résistance aux antibiotiques, via des programmes de formation spécialisés comme les programmes éducatifs du Fleming Fund, est également complémentaire pour renforcer le socle de connaissance des acteurs locaux et soutenir une réponse coordonnée à la résistance aux antibiotiques. Sur le plan politique, l'intégration des données de surveillance pour la révision des recommandations de traitement antibiotique avec l'implication d'acteurs clés au sein des autorités sanitaires compétentes et des sociétés savantes est un progrès notable.

Il est également important de noter que bien que les systèmes de surveillance présentés se concentrent principalement sur la santé humaine, une approche intégrée Une Seule Santé, qui englobe la santé animale et celle des écosystèmes, est indispensable pour lutter efficacement contre la résistance aux antibiotiques dans les PRFI. La résistance aux antibiotiques est un problème complexe qui dépasse les frontières humaines, et sa résolution nécessite une approche globale et intersectorielle. En combinant des systèmes de surveillance clinico-biologique robustes avec des stratégies d'Une Seule Santé, les PRFI peuvent non seulement améliorer leur capacité à surveiller les indicateurs de l'antibiorésistance, mais aussi mettre en place des interventions plus efficaces pour protéger la santé de toutes les populations à long terme.

## **5.2. Mise en perspective avec d'autres systèmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les pays à ressources limitées**

Bien que TSARA et l'EPP présentent de nombreux avantages, d'autres protocoles et méthodologies de surveillance existent pour l'analyse des données de résistance aux antibiotiques, d'usage et de consommation des antibiotiques dans les PRFI.

Par exemple, le **protocole ACORN** (A Clinically-Oriented Antimicrobial Resistance Surveillance Network) est un projet de surveillance clinique de la résistance aux antibiotiques en santé humaine financé par le Wellcome trust et dirigé par l'unité de recherche en médecine tropicale Mahidol-Oxford (MORU) et l'unité de recherche clinique de l'Université d'Oxford (OUCRU) (165). ACORN est un système multicentrique de surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques mis en place dans plusieurs pays d'Asie et d'Afrique. Une 1<sup>ère</sup> phase (ACORN I) en 2020 a inclus 9 pays dont 5 sur le continent asiatique (Cambodge Vietnam, Laos, Népal et Indonésie) et 4 sur le continent africain (Kenya, Malawi, Nigeria et Ghana) (165). Puis une 2<sup>ème</sup> phase (ACORN II) débutée en septembre 2021 a inclus 19 hôpitaux de 15 pays différents (174). La méthodologie employée est observationnelle et prospective, similaire à TSARA avec la différence de l'inclusion qui débute au niveau du service clinique et donc du patient. Cette surveillance reste spécifique aux seuls services cliniques des hôpitaux participants sélectionnés pour leur inclusion dans ACORN. Tous les patients présentant une suspicion d'infection de type pneumonie, méningite ou de sepsis à l'admission ou au cours du séjour sont inclus dans cette surveillance. La collecte et la saisie des données repose sur le recrutement d'une équipe d'enquêteurs dédiée spécifiquement pour le projet. Six formulaires patients (données sur les patients, données sur l'infection, données de suivi, données 28 jours après la sortie, données sur les hémocultures, données via des enquêtes sur les infections associées aux soins) et 2 autres formulaires (hôpital et service) composent cette surveillance ACORN avec la particularité de recueillir des informations sur les infections survenues au cours du séjour d'hospitalisation de manière hebdomadaire, et afin de documenter de manière plus précise le caractère nosocomial de ces

infections grâce au module spécifique ACORN-healthcare associated infection (ACORN-HAI)(175). ACORN II a aussi l'avantage de s'intéresser au devenir du patient après la sortie de son hospitalisation par la réalisation d'un entretien téléphonique 28 jours après la sortie pour évaluer le statut vital du patient. Un tableau de bord interactif a été développé par l'équipe investigatrice pour une visualisation quasi en temps réel des données collectées lui allouant l'avantage d'une surveillance réactive (176). Cette surveillance permet finalement de compiler les données cliniques et microbiologiques, tout en articulant une méthodologie longitudinale ponctuée d'enquête transversales hebdomadaires pour la capture des infections nosocomiales (52,55,165). Les données collectées permettent aussi de répondre aux 3 objectifs de la surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques (63).

Bien que présentant de nombreuses fonctionnalités en prônant une approche pragmatique et en assurant le recueil de nombreuses données spécifiques à trois syndromes infectieux, cette surveillance semble toutefois chronophage et coûteuse pour des PRFI. L'acceptabilité et la simplicité comme potentiels attributs liés à cette surveillance restent à démontrer. En l'absence de financement externe, la pérennité d'une telle surveillance demeure à ce jour discutable et soulève des réserves quant à la possibilité donnée aux acteurs locaux pour la conduite, l'analyse et l'interprétation des données de résistance et d'usage des antibiotiques (174).

En complément, des systèmes de surveillance clinico-biologique plus spécifiques sur le sepsis et le sepsis néonatal sont mis en place dans des PRFI à l'aide des **protocoles BALANCE** (The Burden of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Treatment Failure in Low-, Lower-, Middle, Upper-middle and High-Income Countries) (177) et **BARNARDS** (Burden of Antibiotic Resistance in Neonates from Developing Societies) (178), déployés au Nigéria, Pakistan, Bangladesh, Rwanda, Sierra Leone et en Éthiopie. Ils partagent le même objectif qu'est l'étude de l'impact des infections à bactéries-multi-résistantes présentes dans les hémocultures. BALANCE visera plus spécifiquement à la comparaison de la mortalité des bactéries multi-résistantes causant des sepsis entre les PRFI et les pays à revenu élevé, tous âges confondus. BARNARDS s'intéresse particulièrement au sepsis néonatal en recrutant uniquement des enfants hospitalisés en service de néonatalogie dans les PRFI. Seules certaines espèces sont incluses dans la surveillance à savoir les Entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus spp*. Le coût et la disponibilité des antibiotiques sont des facteurs importants dans l'utilisation des antibiotiques (179). En ce sens, le protocole BALANCE a aussi été conçu pour recueillir des informations sur le fait que le patient paie ou non l'antibiotique, ou si l'antibiotique est disponible dans les stocks de l'hôpital, ainsi que sur le prix par dose afin d'évaluer l'impact médico-économique des coûts associés à ces soins.

Ces protocoles se superposent au **module GLASS-BURDEN** développé par l'OMS visant à estimer la mortalité à l'hôpital - et la mortalité à 28 jours après l'infection confirmée - attribuable aux bactériémies à germes résistants (180) sous forme de surveillance prospective. Le protocole cible essentiellement les bactériémies à *Escherichia coli* résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Le protocole comprend aussi la collecte de variables cliniques permettant des analyses avec ajustement sur des facteurs de confusion.

Puis, existe aussi le **protocole MBIRA** (Mortality from Bacterial Infections Resistant to Antibiotics) qui est une surveillance longitudinale prospective visant aussi à estimer l'impact des bactériémies à Entérobactéries multi-résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) dans 9 pays d'Afrique Sub-Saharienne (181). Pour illustrer, les résultats d'une cohorte issue de la surveillance MBIRA montraient une mortalité significativement plus élevée chez les patients avec bactériémies avec Entérobactéries résistantes aux C3G (HR : 6,79 [IC 95% 4,06–11,37] et pour les Entérobactéries

sensibles aux C3G (HR : 5,01 [IC95% 3,96–6,32]). Ce risque de décès ne différait statistiquement selon que les Entérobactéries soient résistantes ou non aux C3G (HR : 0,74 [IC 95% 0,42–1,30]). Toutefois, l'une des principales limites pouvant expliquer ce résultat inattendu est l'absence de prise en compte des données de prescription d'antibiotiques comme facteur confondant, pourtant connu comme influençant le pronostic vital du patient infecté (182).

Malgré la variété de protocoles traitant du fardeau de l'antibiorésistance, son étude demeure toutefois complexe en fonction des données disponibles, le design et la population de l'étude et surtout l'objectif souhaité. Dans une récente revue épidémiologique, de Kraker *et al.* ont proposé plusieurs scénarios d'étude de la morbi-mortalité due aux bactéries multi-résistantes (183). L'une des questions posées est la suivante : compare-t-on les infections résistantes aux antibiotiques à des infections sensibles, en supposant que la résistance n'ait pas émergé ? Ou bien compare-t-on la mortalité liée aux infections résistantes à une situation où l'infection aurait pu être évitée ? Le choix des groupes comparateurs doit donc être adapté à l'objectif de l'étude. Si l'on cherche à répondre à la question : « Quel est l'impact causé par les infections résistantes, comparé à celui que causeraient les mêmes infections si elles étaient sensibles à tous les antibiotiques normalement efficaces contre cette espèce bactérienne ? », le groupe comparateur pertinent serait celui des infections sensibles aux antibiotiques. Il est aussi possible d'examiner l'efficacité de certaines mesures préventives (telles que l'antibioprophylaxie, les mesures d'hygiène ou la vaccination) pour éviter l'apparition d'infections à bactéries multi-résistantes. Dans ce cas, la question devient : « Quel est l'impact causé par les infections résistantes, comparé à une situation où ces infections n'auraient pas eu lieu grâce à une meilleure prévention, un meilleur contrôle des infections ou un vaccin ? » Le groupe comparateur serait alors l'absence d'infection.

Une revue systématique faite par l'OMS sur le fardeau des infections à bactéries multi-résistantes couvrant 286 études, a montré que très peu d'entre elles (12, 4%) provenaient de PRFI (184). Parmi les 223 études comparatives, 174 (78%) comparaient les infections résistantes aux sensibles, tandis que seulement 13 (6%) utilisaient l'absence d'infections comme groupe comparateur (184).

Un autre exemple d'utilisation de données issues de systèmes de surveillance pour guider dans le choix de l'antibiothérapie empirique est l'antibiogramme combiné pondéré par incidence syndromique ou anglais **Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibiogram (WISCA)** qui rapporte les données d'antibiogrammes par syndrome infectieux (185,186). Le numérateur est le nombre de patients par site d'infection (par exemple, infection du tractus urinaire) et par chaque pathogène sensible à au moins un des agents dans un traitement donné (par exemple, céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération), et le dénominateur est le nombre total de patients par site d'infection avec des données d'antibiogrammes disponibles pour l'ensemble du traitement antibiotique (186). Une étude italienne publiée en 2021 a d'ailleurs montré la faisabilité de cette méthode sur l'estimation de la prévalence de succès ou d'échec de traitement antibiotique empirique dans les infections communautaires urinaires chez l'enfant (185) et aussi auprès d'infections sévères de type pneumopathies acquises sous ventilation mécanique ou bactériémies liées au cathéter chez des patients de réanimation au Canada (187). Cette méthode semble être prometteuse et plus précise que l'estimation des taux de résistance d'un couple bactérie/antibiotique qui ne permettent pas de tenir compte des données cliniques. Cependant l'applicabilité de la méthode WISCA dans les PRFI reste à

démontrer. Aucune étude n'a encore été faite dans ces contextes où la difficulté repose notamment sur l'accès aux données et le défaut d'expertise pour l'analyse statistique des données (63).

Tous ces systèmes de surveillance précédemment décrits, ont été mis en place à l'hôpital, notamment du fait de la facilité de la collecte des données et de la présence de laboratoires permettant la documentation microbiologique des infections. Toutefois, les données hospitalières sont soumises à un biais de sélection et où la représentativité de la population communautaire n'est pas incluse.

Dans cette optique, **le projet BIRDY** (Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low-Income countries) est une cohorte populationnelle prospective mis en place depuis 2012 à Madagascar, puis au Sénégal et au Cambodge en 2014, en partenariat avec les Instituts Pasteur locaux. Le programme BIRDY étudie l'étiologie des infections bactériennes chez les enfants, estime leur incidence et caractérise leur résistance aux antibiotiques en secteur communautaire urbain et rural (51). Environ 3000 enfants ont été suivis dès leur naissance par les équipes locales pendant leurs premiers mois de vie. Un suivi actif des nouveau-nés à l'aide de visites régulières à domicile avec l'accompagnement d'un réseau de pédiatres et d'agents communautaires permet à chaque enfant d'être rapidement pris en charge en cas de suspicion d'infection. Des prélèvements biologiques peuvent être réalisés et sont analysés à l'Institut Pasteur local afin d'identifier le pathogène responsable de l'infection et de déterminer sa sensibilité aux antibiotiques. Plusieurs études ont émergé de ce projet BIRDY. Une étude réalisée par Ardillon *et al.* en 2023 a notamment soulevé les principaux facteurs de prescriptions d'antibiotiques inappropriées des infections infantiles parmi lesquels l'âge supérieur à 3 mois (aOR variant entre les pays entre 1.91 [1.63, 2.25] et 5.25 [3.85, 7.15],  $p < 0.001$ ), la saison des pluies (aOR =1.32 [1.19, 1.47],  $p < 0.001$ ), vivre en milieu rural (*versus* urbain) (aOR variant entre les pays entre 1.83 [1.57, 2.14] et 4.40 [2.34, 8.28],  $p < 0.001$ ) et la sévérité du syndrome infectieux (aOR 3.10 [2.47, 3.91]) (113). Ces résultats sont importants pour que les agents communautaires ou les pédiatres prescrivent mieux les antibiotiques devant un tableau infectieux et permette à chaque enfant une prise en charge de meilleure qualité. Le projet BIRDY a aussi exploré l'interconnexion entre santé humaine et santé animale en regardant la dispersion des gènes de résistance des *Escherichia coli* producteurs de BLSE entre le poisson, les porcs, les poulets et des échantillons (de selles ou de prélèvements cliniques) des femmes enceintes incluses dans la cohorte à Phnom Penh au Cambodge (188). L'étude a notamment montré qu'environ la moitié des isolats de femmes enceintes étaient phylogénétiquement liées à une origine alimentaire venant principalement de poulets qui étaient préalablement séchés au soleil, processus ne permettant pas de détruire les bactéries ni les gènes de résistance (189). Une autre étude ancillaire a été conduite à Madagascar pour explorer les déterminants de l'acquisition d'Entérobactéries productrices de BLSE chez les nouveau-nés. Le faible poids à la naissance (aHR =2.7, 95% CI [1.2; 5.9]), un accouchement par césarienne (aHR =3.4, 95% CI [1.7; 7.1]) et l'exposition maternelle gravidique aux antibiotiques (aHR =2.2, 95% CI [1.1; 4.5]) ont été soulevés comme des facteurs contributifs de l'acquisition des Entérobactéries productrices de BLSE chez les nouveau-nés. D'autres résultats sont aussi issus de cette cohorte populationnelle relatifs au portage du Streptocoque du groupe B chez les femmes enceintes (190), sur le fardeau de mortalité infectieuse infantile (191,192) mais aussi sur la couverture vaccinale et les facteurs expliquant une couverture vaccinale incomplète des enfants dans les 3 pays d'étude (193).

Le projet BIRDY présentait l'avantage de couvrir des données communautaires plus représentatives de la population avec une bonne acceptabilité par la communauté locale notamment du fait que la collecte des données permettait d'améliorer l'accès aux soins des mères et des enfants

devant un tableau infectieux. Le projet dépendait toutefois de financements externes alloués spécifiquement pour le projet. La cohorte BIRDY n'est plus active à ce jour et n'inclut plus de patients à notre connaissance (51).

Toutes les méthodologies que nous avons préalablement développées dans ce chapitre reposent sur un design longitudinal, or nous avons aussi vu qu'il est possible de lier les données cliniques aux données microbiologiques à l'aide d'enquêtes transversales de type EPP. Une méthodologie similaire a été aussi développée par l'Université d'Anvers en Belgique et sponsorisée par BioMérieux®, nommée **Global-PPS** qui vise à étudier la prévalence de l'usage des antibiotiques (124) en contexte hospitalier. Au même titre que l'EPP de l'OMS, l'inclusion est identique, à savoir que tous les patients présents à 8h00 du matin le jour de l'enquête sont inclus. Trois différents questionnaires permettent la collecte des données au niveau de l'hôpital, au niveau du service puis au niveau du patient avec le recueil de données sociodémographiques, des données sur le syndrome infectieux, des informations concernant le traitement antibiotique. Il existe aussi une stratification entre certaines variables obligatoires (données service, données patients sur l'indication et le traitement antibiotique) et optionnelles (données hôpital). Le Global-PPS propose aussi un module optionnel (Global-PPS HAI module) pour les patients sous traitement antibiotique pour capter la prévalence des infections associées aux soins, en particulier les infections liées aux dispositifs invasifs (sonde urinaire, voie veineuse périphérique, voie veineuse centrale, intubation, ventilation mécanique, drains). Depuis peu, le Global-PPS propose aussi un volet communautaire en recrutant les patients dans les services ambulatoires des hôpitaux (194). Le Global-PPS a été initialement déployé en 2014, et a fait l'objet d'analyses globales menées en 2015 et 2017. Plus de 1300 établissements de plus de 95 pays différents à travers le monde ont participé au moins une fois au Global-PPS (124). En conséquence, la base de données comprend désormais plus de 570 000 patients, permettant de comparer les hôpitaux de contextes similaires (types d'hôpitaux ou services tels que soins intensifs, hématologie, oncologie, médecine interne et chirurgie), dans un même pays, une même région et sur des périodes similaires. A la différence de l'EPP de l'OMS, les données ne sont pas partagées avec l'OMS mais avec l'université d'Anvers pour des analyses comparatives. Les méthodologies de l'EPP de l'OMS et celles du Global-PPS se chevauchent sur de nombreux aspects. Des discussions entre les 2 partenaires (OMS et Université d'Anvers) ont été amorcées afin de proposer aux pays un protocole global commun et unique pour estimer la prévalence de l'usage des antibiotiques.

En complément, il semble important de bien distinguer la notion d'usage ou d'utilisation des antibiotiques de la consommation des antibiotiques. Les données d'usage d'antibiotiques sont d'ordre individuel alors que les données de consommation d'antibiotiques sont des données agrégées ne reflétant pas la réelle exposition aux antibiotiques d'un individu. Les données de consommation désignent des estimations obtenues à partir de sources de données agrégées comme les données d'importation ou du commerce de gros, ou à partir des données de l'assurance-maladie agrégées ne contenant pas d'informations sur les patients ayant reçu les médicaments ou sur les raisons de l'utilisation d'antibiotiques. Ces sources de données fournissent une estimation indirecte de l'utilisation d'antibiotiques. Elles peuvent être présentées sous forme de consommation totale pour un pays ou désagrégées pour un type de contexte donné (communauté ou hôpital ; secteur public ou privé). Les principales similitudes et divergences sont décrits dans le Tableau 24.

**GLASS-AMC** est l'un des modules du système GLASS de l'OMS qui se concentre sur la surveillance de la consommation des antimicrobiens (47). Ce système permet de suivre les tendances de

consommation à travers différents contextes nationaux, offrant une vue d'ensemble sur la consommation des antibiotiques et leur corrélation avec les données de résistance (195). Au même titre que le module GLASS-AMR pour la résistance, l'un des principaux atouts de GLASS-AMC est sa standardisation, qui facilite les comparaisons internationales. Cependant, sa dépendance à des données souvent agrégées peut limiter la granularité des analyses, et les PRFI peuvent avoir des difficultés à fournir des données complètes et précises en raison de l'infrastructure limitée pour le suivi de la consommation des antibiotiques. Toutefois ces systèmes restent compartimentés. Nous avons d'une part les données de la résistance bactérienne dans un module (GLASS-AMR) et d'autre part les données de la consommation des antibiotiques dans un autre module (GLASS-AMC) sans lien ou connexion qui permet de relier un système à un autre, ce qui représente une limite majeure.

A notre connaissance, Madagascar ne participe pas au module GLASS-AMC, en revanche le Laos collecte bien des données de consommations d'antibiotiques depuis 2021. Les données proviennent des données de production locales d'antibiotiques ou des données d'importations de médicaments. Au niveau local, le département FDD (Food and Drug Department) du Ministère de la Santé au Laos est en charge de la compilation des données GLASS-AMC au Laos.

**Tableau 24.** Tableau comparatif des données de surveillance de l'usage et de la consommation des antibiotiques

	<b>Consommation des antibiotiques</b>	<b>Usage des antibiotiques</b>
<b>Sources des données</b>	Sources de données agrégées e.g. importation ou données des grossistes	Données individuelles e.g. données médicales
<b>Type des données</b>	Basé sur les données de ventes ou de remboursements de médicaments	Informations sur les caractéristiques du patients (e.g. sexe, âge)
<b>Objectifs</b>	Proxy pour estimer l'usage des antibiotiques	Fournit des informations plus détaillées sur les données d'usage que de consommation
<b>Collecte des données</b>	Bon point de départ pour les pays avec des ressources limitées/expérience dans la collecte des données	Plus de ressources nécessaires pour la collecte de données
<b>Représentativité</b>	Données "Complètes"	Données échantillonnées
<b>Retour de l'information</b>	Evaluation de l'usage à l'échelle de l'hôpital peu probable	Information à l'échelle de l'hôpital
<b>Données cliniques</b>	Aucune	Information sur les caractéristiques des patients, l'indication des antibiotiques
<b>Unité de mesure</b>	Dose Définie Journalière	Dose journalière prescrite
<b>Avantages</b>	Intéressant pour effectuer des comparaisons dans le temps et dans l'espace	Intéressant pour initier des initiatives dans le cadre de programmes de bon usage des antibiotiques
<b>Exemple</b>	GLASS-AMC	EPP de l'usage des antibiotiques

Une autre approche innovante utilisant la prévalence comme indicateur d'intérêt est la technique d'échantillonnage par lots appliquée à l'assurance-qualité (LQAS - Lot Quality Assurance Sampling). Elle permet d'estimer la prévalence de la résistance aux antibiotiques et de classer les populations ou les lieux selon qu'ils présentent une prévalence « élevée » ou « faible » de résistance bactérienne (Figure 31). Ce concept, développé dans les années 1920 pour les contrôles de qualité

dans l'industrie, a été adapté dans les années 1980 pour évaluer des programmes de santé. En 1991, un rapport de l'OMS avait d'ailleurs conclu que la **méthode LQAS** était l'une des plus pratiques pour surveiller les programmes de santé, et a encouragé son développement (196).

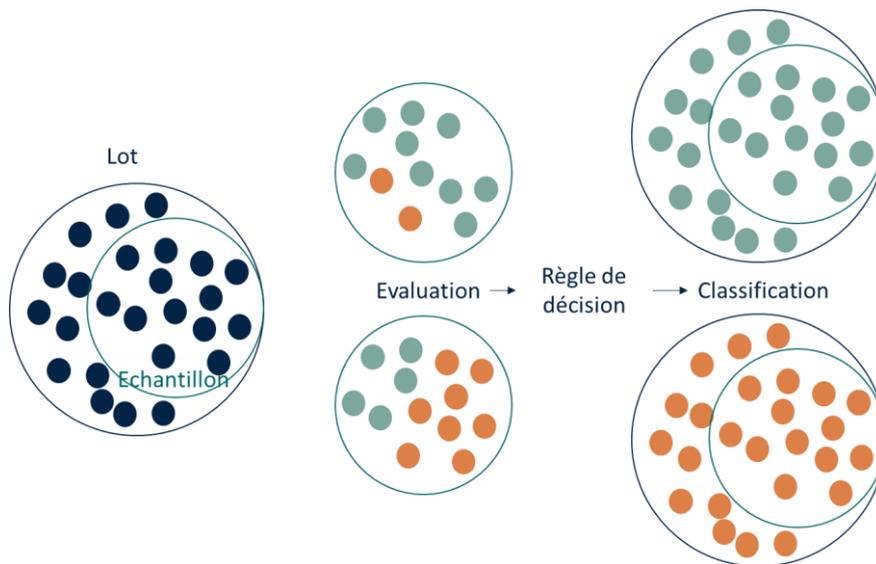
Le LQAS est une méthode statistique qui permet d'évaluer la qualité d'un lot à partir d'un échantillonnage aléatoire en un minimum de temps compte tenu du design transversal. Dans le domaine de la santé, cette méthode a été utilisée en épidémiologie pour évaluer la couverture vaccinale dans certaines régions et identifier des foyers de forte prévalence de certaines pathologies. Elle a également été appliquée à d'autres domaines de la santé publique, comme l'évaluation des programmes de prévention du VIH, des infections sexuellement transmissibles (197), ainsi que de la résistance aux antibiotiques (50,198). Ce nouveau design de surveillance populationnelle permet de surmonter les limites liées à la nécessité d'un grand nombre d'échantillons dans les cohortes traditionnelles. En effet, cette méthode fonctionne avec des échantillons de taille plus réduite, ce qui la rend parfaitement adaptée à la surveillance de la résistance aux antibiotiques basée sur la population. Une étude comparative menée en Asie du Sud-Est, évaluant la performance de la technique dans les infections du tractus urinaire de patients, a montré une sensibilité supérieure à 99 % et une spécificité variant de 79 % à 90 % (50), tout en réduisant le temps et les coûts liés à la collecte et l'analyse des données par rapport à l'approche traditionnelle. Le LQAS permet également de pallier le biais de sélection des systèmes de surveillance hospitaliers en intégrant des données communautaires (198).

Cette approche novatrice, plus simple, acceptable et à moindre coût, a pour objectif d'aider dans le choix de l'antibiothérapie empirique en fonction des seuils de prévalence, et ainsi de guider la pratique clinique (199) bien qu'employant uniquement des données microbiologiques et de manière intermittente. L'un des avantages majeurs de cette méthode est aussi sa flexibilité, puisqu'elle peut répondre à la problématique Une Seule Santé de la résistance aux antibiotiques, où les populations d'étude peuvent inclure non seulement des êtres humains, mais aussi des animaux ou des prélèvements environnementaux (eaux ou surfaces), dans les PRFI comme dans les pays à revenu élevé (199). L'approche LQAS fait actuellement l'objet d'un projet financé par le JPIAMR<sup>10</sup> avec un consortium mené par l'Amsterdam Institute for Global Health and Development (Pays-Bas) et où la Fondation Mérieux est partenaire de cette étude conduite pour le volet santé humaine au Burkina Faso et au Togo à partir de prélèvements d'urines issus de centre de soins primaires. Un autre workpackage déploie cette approche sur la santé vétérinaire auprès des poulets et des cochons en Allemagne.

---

<sup>10</sup> JPIAMR : Joint Programme initiative on Antimicrobial Resistance

Figure 34. Schéma explicatif de la méthode LQAS, d'après Ginting *et al.* (198)



*Le processus comporte plusieurs étapes décrites dans l'illustration ci-dessus. Délimiter une population à étudier, par exemple un district ou un établissement de santé (lot), Prélever un sous-ensemble aléatoire d'éléments issus de cette population (échantillon), Évaluer le résultat recherché pour chacun de ces éléments, Classifier la population comme ayant une prévalence supérieure ou inférieure à un seuil prédéterminé (règle de décision).*

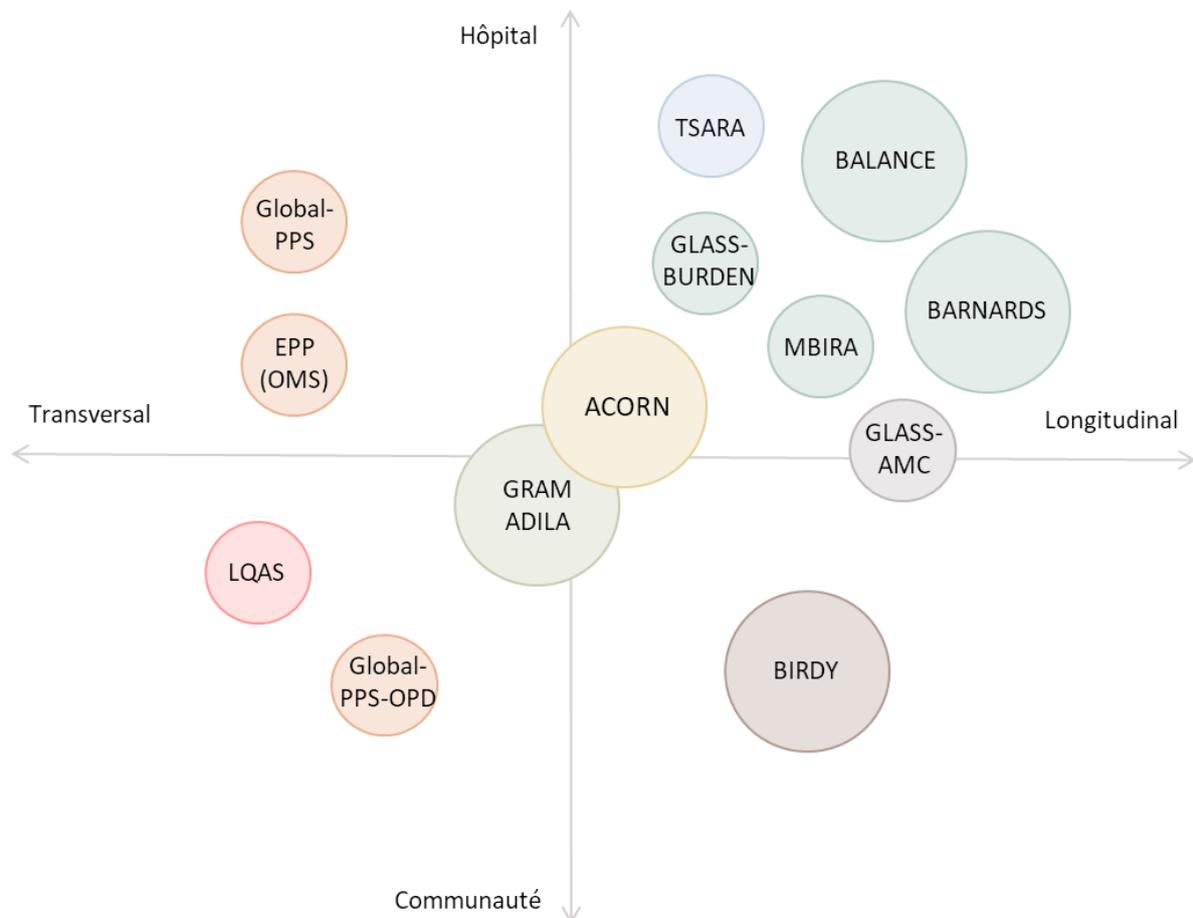
Le déploiement de tous ces différents protocoles donne l'opportunité de générer de nombreuses données clinico-biologiques sur la résistance, l'usage et la consommation des antibiotiques. Ces bases de données font en priorité l'objet d'analyses locales afin d'orienter sur des actions de terrain. En complément, ces bases peuvent aussi être partagées à des partenaires extérieurs, pour une exploitation et une valorisation plus globales et permettre la comparaison et la prédiction des indicateurs de la résistance aux antibiotiques.

A l'instar des analyses et des modélisations réalisées par **le projet GRAM** (Global Research on Antimicrobial Resistance) de l'université d'Oxford en partenariat avec l'Institute for Health Metrics and Evaluation de l'université de Washington sur le fardeau mondial des maladies et de l'antibiorésistance (10,12,20), **ADILA** (Antibiotic Data to Inform Local Action) est un projet mené par le Pr Michael Sharland et financé par le Wellcome Trust britannique qui se concentre principalement sur l'usage et la consommation des antibiotiques (200). Ces projets apportent une vision plus globale et plus macroscopique à la problématique de l'antibiorésistance par une compilation de toutes les bases de données disponibles au niveau mondial. L'objectif d'ADILA est de recueillir auprès de tous les pays, organisations, instituts, ou équipes volontaires des bases de données de surveillance de la résistance, de l'usage et de la consommation des antibiotiques afin d'optimiser les systèmes actuels de surveillance et de développer des modèles prédictifs en vue de soutenir les initiatives politiques locales en matière de prescription antibiotique tout en intégrant la catégorisation AWaRe de l'OMS dans l'analyse des données pour améliorer la qualité de l'utilisation des antibiotiques (109).

Cependant, un défi commun à l'ensemble de ces systèmes est leur coût et leur durabilité, surtout dans les PRFI où les ressources sont souvent limitées. Des protocoles comme ACORN, BIRDY, BALANCE et BARNARDS dépendent fortement de financements externes, ce qui soulève des questions sur leur pérennité une fois les financements épuisés. À l'inverse, des systèmes utilisant l'approche LQAS se distinguent par leur flexibilité et leur coût réduit, ce qui les rend plus adaptés aux contextes à

faible revenu tout en fournissant des données utiles pour la prise de décision locale. L'enjeu de tous ces systèmes reste de trouver un équilibre entre des approches coûteuses et complexes, souvent limitées aux hôpitaux, et des solutions plus légères et durables, capables de représenter la diversité des populations touchées par la résistance aux antibiotiques (Figure 35, Tableau 25). L'avenir de la surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques dépendra en grande partie de la capacité à intégrer ces systèmes dans les stratégies de santé publique locales, tout en assurant leur durabilité et leur adaptabilité.

**Figure 35.** Mise en perspective des différents systèmes de surveillance de la résistance, de l'usage et de la consommation des antibiotiques dans les PRFI



ACORN : A Clinically-Oriented Antimicrobial Resistance Surveillance Network; ADILA : Antibiotic Data to Inform Local Action; AMC : Antimicrobial Consumption; AMR : Antimicrobial Resistance ; BALANCE : The Burden of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Treatment Failure in Low-, Lower- Middle, Upper-middle and High-Income Countries ; BARNARDS : Burden of Antibiotic Resistance in Neonates from Developing Societies; BIRDY : Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low-Income countries; EPP : Enquête de prévalence ponctuelle; GLASS : Global Antimicrobial Use and Resistance Surveillance System ; GRAM : Global Research on Antimicrobial Resistance ; LQAS : Lot Quality Assurance Sampling; MBIRA : Mortality from Bacterial Infections Resistant to Antibiotics ; OPD : Outpatient Department ; PPS : Point Prevalence Survey ; TSARA : Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antibiotiques.

*La taille des ronds est proportionnelle au coût et à la complexité relative de la mise en oeuvre et de la conduite des surveillances.*

Tableau 25. Tableau comparatif des différents systèmes de surveillance de la résistance, de l'usage et de la consommation des antibiotiques dans les PRFI

Protocole	Objectif	Portée géographique	Scope de la surveillance	Type de surveillance	Critères inclusion	Méthodologie	Population cible	Groupe d'âge	Données collectées	Retombées attendues			Avantages	Inconvénients
										Prise de décision clinique	Efficacité des actions de santé publique	Tendances épidémiologiques et impact de l'antibiorésistance		
<b>ACORN</b>	Surveillance clinique de la résistance aux antibiotiques	15 pays d'Asie et d'Afrique	Résistance bactérienne Usage des antibiotiques	Basée sur les cas	Méningites, pneumonies, sepsis	Prospective, Longitudinale + Enquêtes transversales hebdomadaires	Hospitalière	Tous âges	Cliniques Microbiologiques, Suivi Suivi post-hospitalisation	✓	✓	✓	Réactivité	Coût élevé, Acceptabilité, Personnel dédié
<b>BALANCE</b>	Comparer la mortalité liée aux bactéries multi-résistantes causant des sepsis entre PRFI et pays à revenu élevé	Nigéria, Pakistan, Bangladesh, Rwanda, Sierra Leone, Éthiopie	Résistance bactérienne Usage des antibiotiques	Basée sur les cas	Sepsis	Prospective, Longitudinale	Hospitalière	Tous âges	Microbiologiques, Cliniques, Suivi, Médico-économiques			✓	Données médico-économiques	Coût, Spécificité, Représentativité
<b>BARNARDS</b>	Étudier l'impact des infections bactériennes multi-résistantes dans les hémocultures chez les nouveau-nés	Nigéria, Pakistan, Bangladesh, Rwanda, Sierra Leone, Éthiopie	Résistance bactérienne Usage des antibiotiques	Basée sur les cas	Sepsis	Prospective, Longitudinale	Hospitalière	Nouveau-Nés	Microbiologiques, Cliniques, Suivi			✓	Population à risque (nouveau-nés)	Coût, Spécificité, Représentativité, Flexibilité
<b>MBIRA</b>	Estimer l'impact des bactériémies à Entérobactéries multi-résistantes	9 pays d'Afrique Sub-Saharienne	Résistance bactérienne Usage des antibiotiques	Basée sur les cas	Sepsis	Prospective, Longitudinale	Hospitalière	Tous âges	Cliniques Microbiologiques, Suivi			✓	Simplicité	Spécificité
<b>GLASS-BURDEN</b>	Estimer la mortalité attribuable aux bactériémies à ERC3G et SARM	Global	Résistance bactérienne Usage des antibiotiques	Basée sur les cas	Sepsis	Longitudinale Prospective	Hospitalière	Tous âges	Cliniques Microbiologiques, Suivi			✓	Représentativité globale	Spécificité
<b>BIRDY</b>	Étudier l'étiologie et l'incidence des infections bactériennes en milieu communautaire	Madagascar, Sénégal, Cambodge	Résistance bactérienne Usage des antibiotiques	Basée sur les cas	Syndrome infectieux	Prospective, Longitudinale	Communautaire	Enfants	Cliniques Microbiologiques, Médico-économiques		✓	✓	Représentativité, Flexibilité Acceptabilité communautaire, couverture rurale et urbaine,	Coût
<b>Global-PPS</b>	Estimer la prévalence de l'usage des antibiotiques	Plus de 95 pays	Usage des antibiotiques	Basée sur les cas	Patients sous antibiotiques	Transversale	Hospitalière Communautaire (module ambulatoire)	Tous âges	Cliniques Microbiologiques,		✓		Acceptabilité, Flexibilité, Sensibilité	Représentativité
<b>LQAS</b>	Estimer la prévalence de la résistance aux antibiotiques	Burkina Faso, Togo (humain) Allemagne (animaux)	Résistance bactérienne	Basée sur le laboratoire	Isolat	Transversale	Communauté	Tous âges	Données microbiologiques	✓			Coûts réduits, Flexibilité, Acceptabilité représentativité, Simplicité	Limité aux données microbiologiques
<b>GLASS-AMC</b>	Estimer la consommation des antibiotiques	Global	Consommation des antibiotiques	Agrégée	NA	Longitudinale	Hospitalière Communautaire	Tous âges	Données de consommation d'antibiotiques (Données d'importation, dons, grossistes)			✓	Représentativité	Simplicité
<b>GRAM</b>	Estimer l'impact des infections résistantes aux antibiotiques	Global	Résistance bactérienne Usage des antibiotiques Consommation des antibiotiques	Agrégée	NA	Modélisation	Hospitalière Communautaire	Tous âges	Cliniques Microbiologiques, Suivi, Médico-économiques Consommation d'antibiotiques			✓	Flexibilité Sensibilité	Simplicité
<b>ADILA</b>	Estimer l'impact des infections résistantes aux antibiotiques	Global	Résistance bactérienne Usage des antibiotiques Consommation des antibiotiques	Agrégée	NA	Modélisation	Hospitalière Communautaire	Tous âges	Cliniques Microbiologiques, Suivi, Médico-économiques Consommation d'antibiotiques	✓		✓	Flexibilité Sensibilité	Simplicité

ACORN : A Clinically-Oriented Antimicrobial Resistance Surveillance Network; ADILA : Antibiotic Data to Inform Local Action; AMC : Antimicrobial Consumption; AMR : Antimicrobial Resistance ; BALANCE : The Burden of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Treatment Failure in Low-, Lower- Middle, Upper-middle and High-Income Countries ; BARNARDS : Burden of Antibiotic Resistance in Neonates from Developing Societies; BIRDY : Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low-Income countries; EPP : Enquête de prévalence ponctuelle; ERC3G : Entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ; GLASS : Global Antimicrobial Use and Resistance Surveillance System ; GRAM / Global Research on Antimicrobial Resistance ; LQAS : Lot Quality Assurance Sampling; MBIRA : Mortality from Bacterial Infections Resistant to Antibiotics ; NA : Non applicable ; PPS : Point Prevalence Survey ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline; TSARA : Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antibiotiques

### 5.3. Vers une surveillance intégrée Une Seule Santé de la résistance aux antibiotiques ?

« *La médecine de l'homme est utile à celle du cheval et réciproquement* » Claude Bourgelat, 1755

La notion balbutiante de la santé interconnectée entre médecine humaine et animale avait déjà débuté au XVIII<sup>ème</sup> grâce aux travaux du vétérinaire lyonnais Claude Bourgelat.

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, Rudolf Virchow introduit le terme "zoonose" englobant la relation entre la santé humaine et la santé animale (201). Par la suite, Calvin Schwabe a apporté des contributions importantes aux disciplines de la santé publique, de l'épidémiologie et de la médecine tropicale. Il a introduit le concept de "One Medicine" (Une seule médecine), réaffirmant la relation étroite entre la médecine humaine et la médecine vétérinaire (201). Les animaux, comme réservoir infectieux jouent un rôle majeur dans l'émergence de maladies infectieuses représentant un risque potentiel pour la santé humaine mais également pour l'économie et l'environnement a été largement décrite (202,203). Ceci appelle à repenser la vision de la santé en reconnaissant l'interdépendance entre la santé humaine, la santé animale et celle des écosystèmes. De ce constat est né le concept One Health ou Une Seule Santé qui reconnaît la nécessité d'une expertise globale et collective pour gérer plus efficacement les problématiques sanitaires émergeant à l'interface entre l'homme, l'animal et leur environnement.

La réponse internationale en 2003-2004 face à la pandémie posée par le virus H5N1 de l'influenza aviaire hautement pathogène a joué un rôle crucial dans la promotion et l'intégration du concept Une Seule Santé dans la gestion des phénomènes de santé. La reconnaissance du besoin de décisions politiques intersectorielles durables pour faire face à cette menace, tant sanitaire qu'économique, a conduit à la signature d'un protocole d'accord entre l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO), l'Organisation mondiale de la Santé animale (OIE) et l'OMS pour une gestion plus efficace des risques sanitaires à l'interface entre l'homme, les animaux et l'environnement (204).

De nos jours, bien que l'approche Une Seule Santé soit de plus en plus acceptée et largement adoptée, son accent est souvent mis sur les maladies zoonotiques émergentes avec une prise en compte insuffisante des concepts et expertises environnementaux, ainsi qu'une intégration limitée des sciences sociales et des aspects comportementaux liés à la santé et à la gouvernance (205). Les revues de la littérature prônant l'approche Une Seule Santé mettent en lumière la persistance de cloisonnements scientifiques entre les secteurs de la santé humaine, animale et environnementale (206). De plus, de nombreux travaux se réclamant de cette approche ne prennent souvent en compte que deux des trois composantes, négligeant l'un des compartiments, souvent l'environnement. Force est de constater que l'application du concept est encore très anthropocentrée avec une faible prise en compte de la composante environnementale (205).

La lutte contre l'antibiorésistance fait l'objet d'un engagement fort au niveau mondial bien que trop souvent tournée sur l'Homme. Elle s'inscrit depuis 2010 dans cette approche Une Seule Santé préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé, qui tient compte de l'interconnexion entre santé humaine, santé animale et du bon état de santé des écosystèmes et fondée sur le principe qu'il s'agisse d'une problématique intersectorielle et multidisciplinaire qu'on ne résoudra pas en l'abordant uniquement sous l'angle sanitaire. Plus récemment en décembre 2021, l'organisation quadripartite liant l'Organisation Mondiale de la Santé, l'Organisation Mondiale de la Santé Animale, l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, et le Programme des Nations Unies de

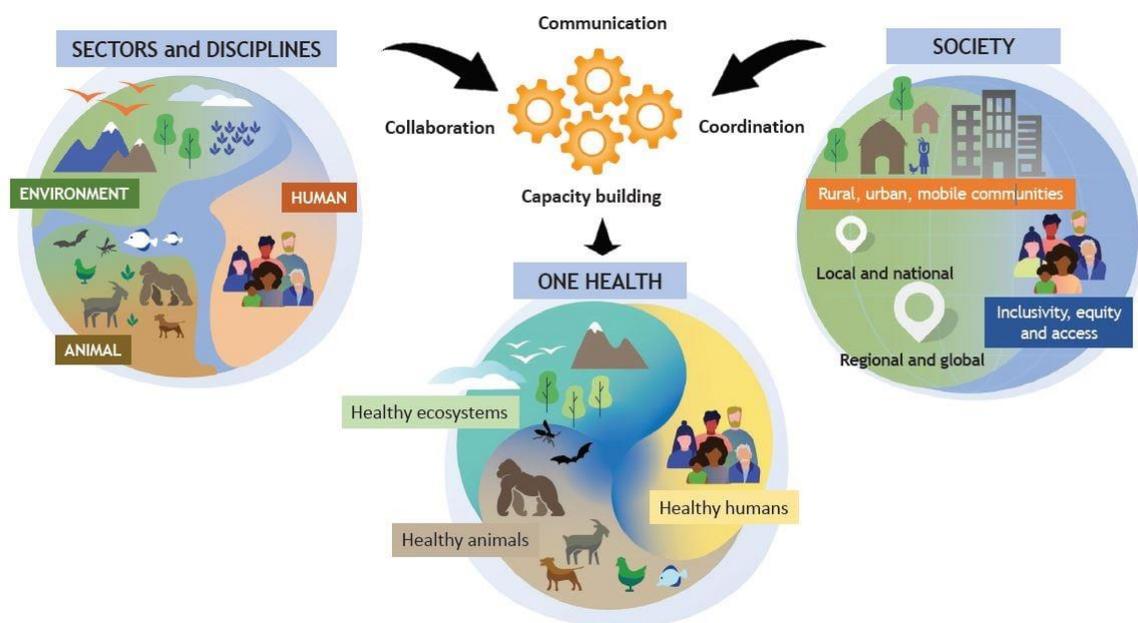
l'Environnement (PNUE) a établi une définition consensuelle de l'approche Une Seule Santé (Figure 36) (207). Un accord quadripartite a vu le jour en 2023 pour lutter contre la résistance aux antibiotiques avec cette approche intégrée (208). En septembre 2024, une récente déclaration a été conjointement communiquée à l'occasion de l'Assemblée Mondiale des Nations Unies pour réduire l'impact de l'antibiorésistance en santé humaine, animale et environnementale (209).

« Le principe « **Une Seule Santé** » consiste en une approche intégrée et unificatrice qui vise à équilibrer et à optimiser durablement la santé des personnes, des animaux et des écosystèmes.

Il reconnaît que la santé des humains, des animaux domestiques et sauvages, des plantes et de l'environnement en général (y compris des écosystèmes) est étroitement liée et interdépendante.

L'approche mobilise de multiples secteurs, disciplines et communautés à différents niveaux de la société pour travailler ensemble à fonder le bien-être et à lutter contre les menaces pour la santé et les écosystèmes. Il s'agit également de répondre au besoin collectif en eau potable, en énergie propre, en air pur, et en aliments sûrs et nutritifs, de prendre des mesures contre le changement climatique et de contribuer au développement durable. »

Figure 36. Définition schématique de l'approche Une Seule Santé, d'après l'organisation quadripartite OMS, OMSA, FAO et PNUE (207)



En effet, la résistance aux antibiotiques ne connaît ni frontières, qu'elles soient géographiques ou économiques, ni barrières d'espèces qu'elles soient bactériennes, humaines, animales ou environnementales, où des efforts de lutte sont devenus indispensables. Les humains, les animaux et leur environnement sont interconnectés, et une seule action globale via l'approche Une Seule Santé permet d'agir sur tous les niveaux de risque. Les ponts entre santé humaine, animale et environnementale en matière d'antibiorésistance nécessitent d'être mieux explorés pour quantifier l'impact de la dissémination des molécules d'antibiotiques et des bactéries résistantes dans ces différents compartiments, notamment à l'aide de systèmes de surveillance intégrée. Il apparaît néanmoins que les systèmes de surveillance en particulier dans les PRFI fonctionnent encore

majoritairement de manière cloisonnée, sans interconnexion avec les autres secteurs (210). Plusieurs déterminants peuvent expliquer cette surveillance en silo : divergences culturelles et de priorités entre institutions et professions, concurrence pour l'accès aux financements et aux champs d'activité, crainte de perdre son identité ou son autonomie au sein de sa juridiction, insuffisance des ressources allouées, incompatibilité des jeux de données, et manque de transparence quant à l'utilisation des données partagées, entre autres (211). De plus, les collaborations entre les spécialistes des différents secteurs résultent généralement d'initiatives individuelles sans cadre institutionnel ou politique. A cela s'ajoute aussi l'absence de structure dédiée à la coordination de ces systèmes de surveillance ni à la définition d'indicateurs communs, où se superpose la complexité de l'analyse croisée des données recueillies. Pour illustrer, la résistance de certaines bactéries à des molécules interdites en médecine vétérinaire est surveillée chez l'humain, mais pas systématiquement chez les animaux (212). Une récente revue des systèmes de surveillance de la résistance en France, de l'usage et la surveillance de résidus d'antibiotiques dans les aliments ou l'environnement avait identifié 48 programmes différents soulignant la multiplicité des différents dispositifs, nombreux mais fragmentés (213). Ainsi, l'appui d'institutions nationales et/ou globales ainsi que l'établissement d'une surveillance intégrée à l'aide d'indicateurs pourrait être un moyen de créer cette connexion inter-sectorielle.

Fort de ces constats, le Groupe AGISAR (Groupe consultatif sur la surveillance intégrée de la résistance aux antibiotiques ou en anglais Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance), conjointement avec l'OMS a développé le protocole TRICYCLE pour la surveillance mondiale de *Escherichia coli* producteur de BLSE, qui décrit la mise en œuvre d'un système de surveillance simplifié, intégré et trans-sectoriel pour la résistance bactérienne aux antibiotiques (214). Ce protocole de surveillance intégré utilise une approche Une Seule Santé basée sur les principes des outils de surveillance de l'OMS, tels que les recommandations AGISAR sur la surveillance intégrée de la résistance aux antibiotiques dans les bactéries d'origine alimentaire, et le système GLASS. Ainsi, le protocole a été conçu pour se focaliser sur une seule espèce bactérienne et un seul mécanisme de résistance *Escherichia coli* producteur de BLSE, en raison de son ubiquité, de la simplicité de son identification, et de sa résistance à de multiples antibiotiques, reflétant les variations de prévalence selon les pays et les périodes. Ce choix s'est avéré pertinent car *Escherichia coli* producteur de BLSE est l'archétype des problématiques liées à la résistance aux antibiotiques. Le nom proposé, TRICYCLE, fait référence à son homonyme à trois roues, pour illustrer l'idée qu'il abordera simultanément trois aspects de la résistance bactérienne (santé humaine, chaîne alimentaire (animaux) et environnement) en adoptant une approche Une Seule Santé, de manière simple et réalisable, conçue pour fournir des résultats de surveillance robustes et valides, en utilisant des ressources minimales.

Une récente étude a été conduite à Madagascar avec le protocole TRICYCLE, avec l'appui de la Fondation Mérieux pour identifier les souches circulantes d'*Escherichia coli* producteur de BLSE. Parmi les 289 femmes enceintes, 246 poulets de ferme et 28 sources d'eau de surface dans la région d'Antananarivo, la prévalence d'*Escherichia coli* producteur de BLSE était estimée à 29,8 % chez les femmes enceintes, 56,9 % chez les poulets et 100 % dans les échantillons environnementaux. La saison des pluies était associée à une augmentation des taux de portage chez les humains et les animaux (56). Ce dernier facteur était d'ailleurs retrouvé comme déterminant des prescriptions inappropriées d'antibiotiques à Madagascar (113). Ces résultats soulignent l'importance de considérer l'interconnexion entre les différents secteurs humains, animal, et environnemental et nécessité d'une surveillance intégrée et continue pour lutter contre la résistance aux antibiotiques associée à des données concernant l'usage des antibiotiques.

Afin de promouvoir une plus grande rigueur et transparence dans la communication et la valorisation des résultats relevant de cette approche (215), le réseau EQUATOR (Quality and Transparency in Health Research) a conçu la Checklist for One Health Epidemiological Reporting of Evidence.

Enfin, en complément des données de surveillance, l'efficacité de l'approche Une Seule Santé ne peut être atteinte qu'à travers un changement profond de paradigme. Il est nécessaire de repenser la formation des professionnels de santé et des décideurs sur cette approche, en adoptant une éducation décloisonnée. Cela favoriserait le développement de compétences transférables à divers contextes tels que la biodiversité, le changement climatique ou la transition écologique. Ainsi, le concept une Seule Santé pourrait devenir un vecteur clé pour aborder de nombreux autres enjeux ayant un impact sociétal majeur à moyen et long terme, à l'instar de la résistance aux antibiotiques, et de manière plus large aux antimicrobiens.

## 6. Conclusion

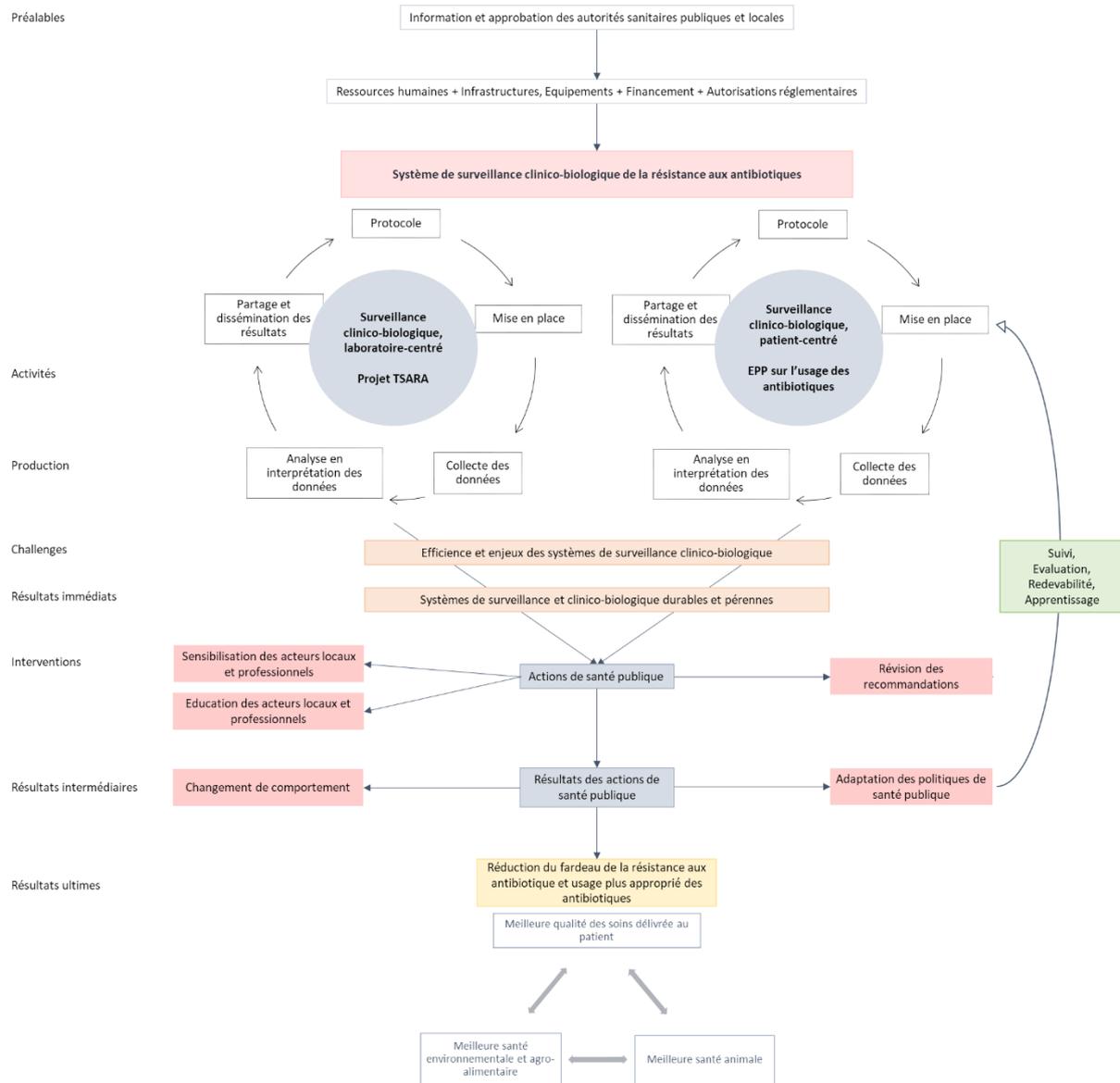
Plusieurs stratégies pour mener la surveillance de la résistance aux antibiotiques sont utilisées dans les PRFI, la majorité s'appuyant principalement sur les données microbiologiques issues de l'activité de routine, comme dans le cadre du module de surveillance GLASS-AMR de l'OMS. Cependant, une transition vers des systèmes de surveillance clinico-biologiques, combinant données cliniques et microbiologiques, est de plus en plus encouragée et repose sur deux approches complémentaires : la surveillance centrée sur les laboratoires, illustrée par le projet TSARA, et la surveillance centrée sur les patients, représentée par les enquêtes de prévalence ponctuelle sur le bon usage des antibiotiques. Bien que ces surveillances adoptent des méthodologies distinctes, elles se complètent pour offrir une vue d'ensemble des déterminants de la résistance aux antibiotiques. Toutefois, ces systèmes de surveillance clinico-biologique présentent de nombreux enjeux dans les contextes à ressources limitées, notamment en termes d'expertise, d'infrastructure, de formation et de financement interne. L'amélioration de la collecte et de la représentativité des données repose en grande partie sur la capacité des acteurs à collaborer et à travailler en synergie pour optimiser l'utilisation des antibiotiques. La communication des résultats issus des données de surveillance auprès des parties prenantes facilite la prise de décision collective et l'adoption d'actions coordonnées. En effet, en fournissant des données plus complètes et représentatives, ces systèmes permettent non seulement d'influencer les comportements et les habitudes des professionnels de santé, mais aussi de guider des décisions politiques éclairées notamment grâce à la sensibilisation, la formation des professionnels de santé et des acteurs locaux et la révision des recommandations, en fournissant les outils nécessaires pour améliorer l'usage des antibiotiques. L'épargne des antibiotiques à large spectre comme la ceftriaxone, trop souvent utilisée en milieu hospitalier, et le renforcement du bon usage des tests de diagnostic par les cliniciens en sont des priorités. La pérennité et l'efficacité de ces systèmes de surveillance sont garanties par leur institutionnalisation, ce qui assure un fonctionnement continu et proactif. Enfin, un cycle vertueux de suivi et d'évaluation garantit que les systèmes de surveillance s'adaptent en permanence aux nouveaux défis posés par la résistance aux antibiotiques, assurant leur évolution constante.

Les perspectives futures de ces travaux de thèse se concentreront sur la poursuite et la consolidation des actions menées jusqu'ici. L'une des priorités sera la mise à l'échelle de la surveillance TSARA dans trois nouveaux sites au Laos (hôpital Setthathirath, province de Vientiane préfecture, hôpital de Luang Prabang, province de Luang Prabang, et Hôpital de Takhek, province de Khammouane). Des discussions ont été amorcées avec des officiers techniques de la division Résistance aux Antimicrobiens, Unité Surveillance et Renforcement des laboratoires de l'OMS pour une adoption du protocole TSARA au niveau global, ce qui permettrait, à terme, la mise en place d'un système de surveillance clinico-biologique centré sur le laboratoire à plus grande échelle. En parallèle, l'EPP a été conduite dans 11 sites au Laos durant l'année 2024 conjointement avec le LOMWRU. Les actions d'éducation, de formation et de sensibilisation se poursuivent également au Laos, avec une nouvelle cohorte de boursiers engagés dans le programme éducatif du Fleming Fund, et plus particulièrement avec l'encadrement de deux nouveaux fellows du NCLE sur la surveillance GLASS-AMR et de la FDD sur la surveillance GLASS-AMC jusqu'à décembre 2025. De plus, un nouvel atelier de sensibilisation sur le bon usage des antibiotiques est prévu pour mars 2025, ainsi que le déploiement de nouveaux outils de sensibilisation innovants, tels qu'une fresque de l'antibiorésistance qui sera réalisée auprès de tous les boursiers. Au delà des activités précédemment décrites dans les pays

d'étude, une expansion de celles-ci, avec un accent particulier sur l'engagement clinique, est en cours dans 11 pays d'Afrique (Eswatini, Kenya, Ghana, Malawi, Nigeria, Ouganda, Sénégal, Sierra Leone, Tanzanie, Zambie, Zimbabwe) grâce au financement régional du Fleming Fund sur le continent africain obtenu par le consortium mené par la Fondation Mérieux en partenariat avec l'Université d'Oxford et l'Université de Londres St George's. Un appui pédagogique sera délivré en vue de la mise en application du protocole TSARA, des EPP, de la révision des recommandations de bon usage des antibiotiques avec l'implication des sociétés savantes, ainsi que du soutien en matière de prévention et de contrôle des infections dans les pays bénéficiaires.

Enfin, la résistance aux antibiotiques, pandémie silencieuse du 21<sup>ème</sup> siècle, reste un problème complexe et difficile relevant de l'approche Une Seule Santé. Pour établir un système de surveillance clinico-biologique efficace de la résistance aux antibiotiques, les pays ont besoin de plusieurs éléments clés, notamment une collaboration interprofessionnelle resserrée, un appui politique et institutionnel, la capacité des laboratoires à réaliser le diagnostic pour isoler, identifier et caractériser les pathogènes concernés, l'engagement clinique ainsi que des ressources humaines et financières durables pour assurer la pérennité de ces dispositifs. La traduction efficace de l'information issue de ces systèmes en action de santé publique ne peut s'opérer qu'avec un changement profond des comportements et des habitudes des professionnels et décideurs impliqués dans la problématique, ainsi que du grand public. Tous ces efforts, si mis en œuvre, permettront à terme d'améliorer la Santé en réduisant significativement le fardeau de la résistance aux antibiotiques (Figure 37).

**Figure 37.** Diagramme vertueux de la surveillance clinico-biologique de la résistance aux antibiotiques appliquée aux pays à ressources limitées



## 7. Références bibliographiques

1. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* oct 2019;51:72-80.
2. Alexander Fleming. Penicillin - Nobel lecture. December 11, 1945. [Internet]. [cité 26 août 2024]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf?ref=sanrachna.foundation>
3. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* avr 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
4. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* sept 2010;74(3):417-33.
5. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health.* oct 2015;109(7):309-18.
6. Germs develop antibiotic resistance over time [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/AR-Germs-Develop-Resistance-Over-Time-508.pdf>
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2012;18(3):268-81.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, et al. What is « quality of evidence » and why is it important to clinicians? *BMJ.* 3 mai 2008;336(7651):995-8.
9. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet Lond Engl.* 9 janv 2016;387(10014):176-87.
10. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet.* 12 févr 2022;399(10325):629-55.
11. GBD 2019 Ageing Collaborators. Global, regional, and national burden of diseases and injuries for adults 70 years and older: systematic analysis for the Global Burden of Disease 2019 Study. *BMJ.* 10 mars 2022;376:e068208.
12. Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, Swetschinski LR, Gray AP, Wool EE, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet* [Internet]. 16 sept 2024 [cité 19 sept 2024];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01867-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01867-1/fulltext)
13. One Health Global Leaders Group on Antimicrobial Resistance. Towards specific commitments and action in the response to antimicrobial resistance [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://www.amrleaders.org/resources/m/item/glg-report>
14. Ahmed SA, Baris E, Go DS, Lofgren H, Osorio-Rodarte I, Thierfelder K. Assessing the Global Economic and Poverty Effects of Antimicrobial Resistance [Internet]. Rochester, NY; 2017 [cité 3 oct 2024]. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=3006207>
15. OECD. Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2018 [cité 3 oct 2024]. Disponible sur: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/stemming-the-superbug-tide\\_9789264307599-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/stemming-the-superbug-tide_9789264307599-en)
16. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ.* 11 mars 2013;346:f1493.
17. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]. [cité 7 août 2024]. Disponible sur: [https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)
18. World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk [Internet]. [cité 7 août 2024]. Disponible sur: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>

19. Marmot M, Friel S, Bell R, Houweling TAJ, Taylor S, Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. *Lancet Lond Engl.* 8 nov 2008;372(9650):1661-9.
20. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 17 oct 2020;396(10258):1204-22.
21. Sharrow D, Hug L, You D, Alkema L, Black R, Cousens S, et al. Global, regional, and national trends in under-5 mortality between 1990 and 2019 with scenario-based projections until 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. *Lancet Glob Health.* févr 2022;10(2):e195-206.
22. High-quality health systems in the Sustainable Development Goals era: time for a revolution - *The Lancet Global Health* [Internet]. [cité 28 août 2024]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(18\)30386-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(18)30386-3/fulltext)
23. Barasa E, Kazungu J, Nguhiu P, Ravishankar N. Examining the level and inequality in health insurance coverage in 36 sub-Saharan African countries. *BMJ Glob Health.* 1 avr 2021;6(4):e004712.
24. Hooley B, Afriyie DO, Fink G, Tediosi F. Health insurance coverage in low-income and middle-income countries: progress made to date and related changes in private and public health expenditure. *BMJ Glob Health.* 10 mai 2022;7(5):e008722.
25. WHO. *New Perspectives on Global Health Spending for Universal Health Coverage.* 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2021. 1 p.
26. Anand S, Bärnighausen T. Human resources and health outcomes: cross-country econometric study. *Lancet Lond Engl.* 30 nov 2004;364(9445):1603-9.
27. France Diplomatie - Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères [Internet]. [cité 22 août 2024]. Présentation de Madagascar. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/madagascar/presentation-de-madagascar/>
28. France Diplomatie - Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères [Internet]. [cité 22 août 2024]. Présentation du Laos. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/laos/presentation-du-laos/>
29. Our World in Data [Internet]. [cité 14 août 2024]. Total health expenditure per person. Disponible sur: <https://ourworldindata.org/grapher/annual-healthcare-expenditure-per-capita>
30. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cité 25 nov 2024]. GBD Compare. Disponible sur: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
31. Ombelet S, Ronat JB, Walsh T, Yansouni CP, Cox J, Vlieghe E, et al. Clinical bacteriology in low-resource settings: today's solutions. *Lancet Infect Dis.* août 2018;18(8):e248-58.
32. Iskandar K, Molinier L, Hallit S, Sartelli M, Hardcastle TC, Haque M, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: a scattered picture. *Antimicrob Resist Infect Control.* déc 2021;10(1):1-19.
33. Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D, Ball D, Laing R. Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. *Lancet Lond Engl.* 17 janv 2009;373(9659):240-9.
34. Kelesidis T, Falagas ME. Substandard/counterfeit antimicrobial drugs. *Clin Microbiol Rev.* avr 2015;28(2):443-64.
35. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen JA, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet Lond Engl.* 9 janv 2016;387(10014):168-75.
36. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* déc 2013;13(12):1057-98.
37. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10 avr 2018;115(15):E3463-70.

38. Schar D, Sommanustweechai A, Laxminarayan R, Tangcharoensathien V. Surveillance of antimicrobial consumption in animal production sectors of low- and middle-income countries: Optimizing use and addressing antimicrobial resistance. *PLOS Med.* 1 mars 2018;15(3):e1002521.
39. Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective [Internet]. [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2020SA0066Ra.pdf>
40. Cabello FC, Godfrey HP, Buschmann AH, Dözl HJ. Aquaculture as yet another environmental gateway to the development and globalisation of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis.* 1 juill 2016;16(7):e127-33.
41. Ikimiukor OO, Okeke IN. A snapshot survey of antimicrobial resistance in food-animals in low and middle-income countries. *One Health.* 1 juin 2023;16:100489.
42. Protocole pour l'évaluation des systèmes de surveillance épidémiologique [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/63500/WHO\\_EMCDIS\\_97.2\\_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/63500/WHO_EMCDIS_97.2_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
43. Nsubuga P, White ME, Thacker SB, Anderson MA, Blount SB, Broome CV, et al. Public Health Surveillance: A Tool for Targeting and Monitoring Interventions. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al., éditeurs. *Disease Control Priorities in Developing Countries* [Internet]. 2nd éd. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2006 [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11770/>
44. Guidelines for Evaluating Surveillance Systems [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001769.htm>
45. Lourenço C, Tatem AJ, Atkinson PM, Cohen JM, Pindolia D, Bhavnani D, et al. Strengthening surveillance systems for malaria elimination: a global landscaping of system performance, 2015–2017. *Malar J.* 18 sept 2019;18(1):315.
46. Orenstein WA, Bernier RH. Surveillance. *Information for action.* *Pediatr Clin North Am.* juin 1990;37(3):709-34.
47. GLASS-AMC Module [Internet]. [cité 30 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/initiatives/glass/glass-amc-module>
48. WHO Methodology for Point Prevalence Survey on Antibiotic Use in Hospitals [Internet]. [cité 31 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-EMP-IAU-2018.01>
49. GLASS Manual for Early Implementation [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549400>
50. van Leth F, den Heijer C, Beerepoot M, Stobberingh E, Geerlings S, Schultsz C. Rapid assessment of antimicrobial resistance prevalence using a Lot Quality Assurance sampling approach. *Future Microbiol.* avr 2017;12:369-77.
51. Institut Pasteur [Internet]. 2016 [cité 14 sept 2024]. Projet BIRDY : Infections néonatales et résistance aux antibiotiques. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/international/programmes-internationaux/projet-birdy-infections-neonatales-resistance-aux-antibiotiques>
52. ACORN (A Clinically-Oriented Antimicrobial ... | Wellcome Open Research [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://wellcomeopenresearch.org/articles/8-179>
53. Elias C, Raad M, Rasoanandrasana S, Raherinandrasana AH, Andriananja V, Raberahona M, et al. Implementation of an antibiotic resistance surveillance tool in Madagascar, the TSARA project: a prospective, observational, multicentre, hospital-based study protocol. *BMJ Open.* 1 mars 2024;14(3):e078504.
54. Integrated Disease Surveillance and Response, Technical Guidelines [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/325015/WHO-AF-WHE-CPI-05.2019-eng.pdf>
55. van Doorn HR, Miliya T, Douangnouvong A, Ta Thi Dieu N, Soputhy C, Lem M, et al. A Clinically Oriented antimicrobial Resistance surveillance Network (ACORN): pilot implementation in three countries in Southeast Asia, 2019-2020. *Wellcome Open Res.* 2022;7:309.
56. Milenkov M, Proux C, Rasolofoarison TL, Rakotomalala FA, Rasoanandrasana S, Rahajamanana VL, et al. Implementation of the WHO Tricycle protocol for surveillance of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing

*Escherichia coli* in humans, chickens, and the environment in Madagascar: a prospective genomic epidemiology study. *Lancet Microbe*. 1 août 2024;5(8):100850.

57. Haley RW, Quade D, Freeman HE, Bennett JV. The SENIC Project. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project). Summary of study design. *Am J Epidemiol*. mai 1980;111(5):472-85.
58. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cité 31 oct 2023]. 28 p. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/193736>
59. Plan d'action national pour combattre la résistance aux antimicrobiens, 2019-2023, Madagascar [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-spc-npm/nap-library/madagascar\\_2019\\_2023.pdf?sfvrsn=cf290d1c\\_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-spc-npm/nap-library/madagascar_2019_2023.pdf?sfvrsn=cf290d1c_1&download=true)
60. National strategic plan on antimicrobial resistance in Lao PDR 2019-2023 (Laotian & English) [Internet]. [cité 31 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/lao-pdr-national-strategic-plan-on-antimicrobial-resistance-in-lao-pdr-2019-2023>
61. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/initiatives/glass>
62. Lim C, Ashley EA, Hamers RL, Turner P, Kesteman T, Akech S, et al. Surveillance strategies using routine microbiology for antimicrobial resistance in low- and middle-income countries. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. oct 2021;27(10):1391-9.
63. Ryu S, Cowling BJ, Wu P, Olesen S, Fraser C, Sun DS, et al. Case-based surveillance of antimicrobial resistance with full susceptibility profiles. *JAC-Antimicrob Resist*. 10 déc 2019;1(3):dlz070.
64. Malania L, Wagenaar I, Karatuna O, Tambic Andrasevic A, Tsereteli D, Baidauri M, et al. Setting up laboratory-based antimicrobial resistance surveillance in low- and middle-income countries: lessons learned from Georgia. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. oct 2021;27(10):1409-13.
65. Wertheim HFL, Huong VTL, Kuijper EJ. Clinical microbiology laboratories in low-resource settings, it is not only about equipment and reagents, but also good governance for sustainability. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. oct 2021;27(10):1389-90.
66. Sirijatuphat R, Chayangsu S, Srisompong J, Ruangkriengsin D, Thamlikitkul V, Tiengrim S, et al. Feasibility, Challenges, and Benefits of Global Antimicrobial Resistance Surveillance System Implementation: Results from a Multicenter Quasi-Experimental Study. *Antibiotics*. 6 mars 2022;11(3):348.
67. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022 [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>
68. Renforcement des capacités des laboratoires de biologie médicale, Capitalisation de l'expérience du Réseau de Laboratoires de Madagascar [Internet]. [cité 22 août 2024]. Disponible sur: <https://www.fondation-merieux.org/wp-content/uploads/2022/10/rapport-de-capitalisation-resamad.pdf>
69. WHONet microbiology laboratory database software [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: <https://whonet.org/>
70. Tucker TJ, Manyike PT. Improving the clinic-laboratory-interface in the context of HIV diagnosis, treatment, and monitoring. *Curr Opin HIV AIDS*. mars 2017;12(2):105-11.
71. Ashley EA, Shetty N, Patel J, van Doorn R, Limmathurotsakul D, Feasey NA, et al. Harnessing alternative sources of antimicrobial resistance data to support surveillance in low-resource settings. *J Antimicrob Chemother*. 1 mars 2019;74(3):541-6.
72. Centers for Disease Control and Prevention. A public health perspective on antimicrobial resistance diagnostics, Meeting summary and opportunities to address challenges. 2016;
73. Okolie OJ, Igwe U, Ismail SU, Ighodalo UL, Adukwu EC. Systematic review of surveillance systems for AMR in Africa. *J Antimicrob Chemother*. 5 janv 2023;78(1):31-51.

74. World Health Organization. Surveillance standards for antimicrobial resistance. 2002 [cité 24 août 2024]; Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/67426>
75. Seale AC, Hutchison C, Fernandes S, Stoesser N, Kelly H, Lowe B, et al. Supporting surveillance capacity for antimicrobial resistance: Laboratory capacity strengthening for drug resistant infections in low and middle income countries. *Wellcome Open Res.* 2017;2:91.
76. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system: manual for early implementation [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cité 14 août 2024]. 36 p. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/188783>
77. Fondation Mérieux - Une fondation familiale dédiée à la lutte contre les maladies infectieuses [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://www.fondation-merieux.org/>
78. Fondation Mérieux [Internet]. 2013 [cité 29 août 2024]. Laos. Disponible sur: <https://www.fondation-merieux.org/ou-nous-travaillons/laos-fr/>
79. Seale AC, Gordon NC, Islam J, Peacock SJ, Scott JAG. AMR Surveillance in low and middle-income settings - A roadmap for participation in the Global Antimicrobial Surveillance System (GLASS). *Wellcome Open Res.* 26 sept 2017;2:92.
80. Razazi K, Rosman J, Phan AD, Carteaux G, Decousser JW, Woerther PL, et al. Quantifying risk of disease due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae in patients who are colonized at ICU admission. *J Infect.* 1 mai 2020;80(5):504-10.
81. Barbier F, Pommier C, Essaïed W, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Ruckly S, et al. Colonization and infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2016;71(4):1088-97.
82. Dudez M. Mise en place et autonomisation d'un laboratoire de bactériologie médicale au sein d'un centre hospitalo-universitaire à Madagascar. *Creative commons*; 2017.
83. SPIM Madagascar. Guide des infections courantes à Madagascar. 2020.
84. Department of Healthcare and Rehabilitation. Lao Adult Antimicrobial Prescribing Guidelines. 1st éd. 2020.
85. Department of Healthcare and Rehabilitation. Lao Pediatric Antimicrobial Prescribing Guidelines. 1st éd. 2020.
86. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* sept 2017;17(9):990-1001.
87. Schnall J, Rajkhowa A, Ikuta K, Rao P, Moore CE. Surveillance and monitoring of antimicrobial resistance: limitations and lessons from the GRAM project. *BMC Med.* 20 sept 2019;17(1):176.
88. Tacconelli E, Cataldo MA, Paul M, Leibovici L, Kluytmans J, Schröder W, et al. STROBE-AMS: recommendations to optimise reporting of epidemiological studies on antimicrobial resistance and informing improvement in antimicrobial stewardship. *BMJ Open.* 1 févr 2016;6(2):e010134.
89. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. *JAC-Antimicrob Resist.* 1 déc 2019;1(3):dlz072.
90. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C, ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2017;23(11):793-8.
91. Mendelson M, Morris AM, Thursky K, Pulcini C. How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. *Clin Microbiol Infect.* 1 avr 2020;26(4):447-53.
92. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health.* juin 2018;6(6):e619-29.

93. Braykov NP, Morgan DJ, Schweizer ML, Uslan DZ, Kelesidis T, Weisenberg SA, et al. Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 1 déc 2014;14(12):1220-7.
94. AWARe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023 [Internet]. [cité 7 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04>
95. In the face of slow progress, WHO offers a new tool and sets a target to accelerate action against antimicrobial resistance [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/18-06-2019-in-the-face-of-slow-progress-who-offers-a-new-tool-and-sets-a-target-to-accelerate-action-against-antimicrobial-resistance>
96. Milenkov M, Rasoanandrasana S, Rahajamanana LV, Rakotomalala RS, Razafindrakoto CA, Rafalimanana C, et al. Prevalence, Risk Factors, and Genetic Characterization of Extended-Spectrum Beta-Lactamase *Escherichia coli* Isolated From Healthy Pregnant Women in Madagascar. *Front Microbiol.* 2021;12:786146.
97. Moja L, Zanichelli V, Mertz D, Gandra S, Cappello B, Cooke GS, et al. WHO's essential medicines and AWARe: recommendations on first- and second-choice antibiotics for empiric treatment of clinical infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 9 févr 2024;S1198-743X(24)00059-4.
98. Elias C, Moja L, Mertz D, Loeb M, Forte G, Magrini N. Guideline recommendations and antimicrobial resistance: the need for a change. *BMJ Open.* juill 2017;7(7):e016264.
99. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis.* 15 avr 2016;62(8):1009-17.
100. Vandael E, Latour K, Goossens H, Magerman K, Drapier N, Catry B, et al. Point prevalence survey of antimicrobial use and healthcare-associated infections in Belgian acute care hospitals: results of the Global-PPS and ECDC-PPS 2017. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):13.
101. Bowler P, Murphy C, Wolcott R. Biofilm exacerbates antibiotic resistance: Is this a current oversight in antimicrobial stewardship? *Antimicrob Resist Infect Control.* 20 oct 2020;9(1):162.
102. Tracking AMR Country Self Assessment Survey (TrACSS), 2022 Country report, Madagascar [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-spc-npm/tracss/2022/antimicrobial-resistance-tracss-mdg-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=641d8c41\\_5&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-spc-npm/tracss/2022/antimicrobial-resistance-tracss-mdg-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=641d8c41_5&download=true)
103. Monnier AA, Schouten J, Le Maréchal M, Tebano G, Pulcini C, Stanić Benić M, et al. Quality indicators for responsible antibiotic use in the inpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother.* juin 2018;73(Suppl 6):vi30-9.
104. van den Bosch CMA, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher MEJL, Perl TM. Quality Indicators to Measure Appropriate Antibiotic Use in Hospitalized Adults. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2015;60(2):281-91.
105. Om C, Vlieghe E, McLaughlin JC, Daily F, McLaws ML. Antibiotic prescribing practices: A national survey of Cambodian physicians. *Am J Infect Control.* 1 oct 2016;44(10):1144-8.
106. Chukwu EE, Oladele DA, Enwuru CA, Gogwan PL, Abuh D, Audu RA, et al. Antimicrobial resistance awareness and antibiotic prescribing behavior among healthcare workers in Nigeria: a national survey. *BMC Infect Dis.* 7 janv 2021;21(1):22.
107. Krockow EM, Colman AM, Chattoe-Brown E, Jenkins DR, Perera N, Mehtar S, et al. Balancing the risks to individual and society: a systematic review and synthesis of qualitative research on antibiotic prescribing behaviour in hospitals. *J Hosp Infect.* 1 avr 2019;101(4):428-39.
108. Africa CDC Framework for Antimicrobial Resistance [Internet]. Africa CDC. [cité 31 juill 2024]. Disponible sur: <https://africacdc.org/download/africa-cdc-framework-for-antimicrobial-resistance/>
109. Sharland M, Gandra S, Huttner B, Moja L, Pulcini C, Zeng M, et al. Encouraging AWARe-ness and discouraging inappropriate antibiotic use—the new 2019 Essential Medicines List becomes a global antibiotic stewardship tool. *Lancet Infect Dis.* 1 déc 2019;19(12):1278-80.

110. Leaper DJ, Edmiston CE. World Health Organization: global guidelines for the prevention of surgical site infection. *J Hosp Infect.* févr 2017;95(2):135-6.
111. de Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS, Dellinger EP, Egger M, Salanti G, et al. Effect of postoperative continuation of antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* oct 2020;20(10):1182-92.
112. Elias C, Ha NT, Sengvilaipaserth O, Phaychith A, Chansamouth V, Phongsavath V, et al. Antibiotic prescribing practices and antibiotic use quality indicators in Luang Prabang, Lao PDR: a point prevalence survey in a tertiary care hospital. *BMC Infect Dis.* 13 août 2024;24(1):818.
113. Ardillon A, Ramblière L, Kermorvant-Duchemin E, Sok T, Zo AZ, Diouf JB, et al. Inappropriate antibiotic prescribing and its determinants among outpatient children in 3 low- and middle-income countries: A multicentric community-based cohort study. *PLoS Med.* juin 2023;20(6):e1004211.
114. Ajulo S, Awosile B. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS 2022): Investigating the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption data across the participating countries. *PLOS ONE.* 5 févr 2024;19(2):e0297921.
115. Limato R, Nelwan EJ, Mudia M, de Brabander J, Guterres H, Enty E, et al. A multicentre point prevalence survey of patterns and quality of antibiotic prescribing in Indonesian hospitals. *JAC-Antimicrob Resist.* juin 2021;3(2):dlab047.
116. Thu TA, Rahman M, Coffin S, Harun-Or-Rashid M, Sakamoto J, Hung NV. Antibiotic use in Vietnamese hospitals: a multicenter point-prevalence study. *Am J Infect Control.* nov 2012;40(9):840-4.
117. Xie D shuang, Xiang L li, Li R, Hu Q, Luo Q qin, Xiong W. A multicenter point-prevalence survey of antibiotic use in 13 Chinese hospitals. *J Infect Public Health.* 2015;8(1):55-61.
118. Jamaluddin NAH, Periyasamy P, Lau CL, Ponnampalavanar S, Lai PSM, Ramli R, et al. Point Prevalence Survey of Antimicrobial Use in a Malaysian Tertiary Care University Hospital. *Antibiot Basel Switz.* 4 mai 2021;10(5):531.
119. Godman B, Egwuenu A, Haque M, Malande OO, Schellack N, Kumar S, et al. Strategies to Improve Antimicrobial Utilization with a Special Focus on Developing Countries. *Life.* juin 2021;11(6):528.
120. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 12 févr 2019;8(1):35.
121. Chansamouth V, Chommanam D, Roberts T, Keomany S, Paphasiri V, Phamisith C, et al. Evaluation of trends in hospital antimicrobial use in the Lao PDR using repeated point-prevalence surveys-evidence to improve treatment guideline use. *Lancet Reg Health West Pac.* oct 2022;27:100531.
122. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Health-related Research involving Humans [Internet]. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>
123. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 5.3 [Internet]. 2016 [cité 30 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-3>
124. Global PPS [Internet]. [cité 30 août 2024]. Homepage. Disponible sur: <https://www.global-pps.com/fr/>
125. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [cité 30 août 2024]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1306801>
126. Medicines Utilisation Research in Africa (MURIA) [Internet]. [cité 30 août 2024]. Disponible sur: <https://muria.mandela.ac.za/>
127. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cité 31 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
128. WHO Antibiotics Portal [Internet]. [cité 31 oct 2023]. Disponible sur: <https://aware.essentialmeds.org/groups>

129. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of Antimicrobial Therapy Measured by Repeated Prevalence Surveys. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2007;51(3):864-7.
130. Antimicrobial Dashboards in Lao PDR [Internet]. [cité 31 oct 2023]. Disponible sur: <https://laoamr.net/>
131. Maina M, McKnight J, Tosas-Aguet O, Schultsz C, English M. Using treatment guidelines to improve antibiotic use: insights from an antibiotic point prevalence survey in Kenya. *BMJ Glob Health.* 1 janv 2021;6(1):e003836.
132. Okoth C, Opanga S, Okalebo F, Oluka M, Baker Kurdi A, Godman B. Point prevalence survey of antibiotic use and resistance at a referral hospital in Kenya: findings and implications. *Hosp Pract* 1995. août 2018;46(3):128-36.
133. Anand Paramadhas BD, Tiroyakgosi C, Mpinda-Joseph P, Morokotso M, Matome M, Sinkala F, et al. Point prevalence study of antimicrobial use among hospitals across Botswana; findings and implications. *Expert Rev Anti Infect Ther.* juill 2019;17(7):535-46.
134. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H, ARPEC project group. 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.* avr 2016;71(4):1106-17.
135. Singh SK, Sengupta S, Antony R, Bhattacharya S, Mukhopadhyay C, Ramasubramanian V, et al. Variations in antibiotic use across India: multi-centre study through Global Point Prevalence survey. *J Hosp Infect.* nov 2019;103(3):280-3.
136. Chansamouth V, Mayxay M, Dance DA, Roberts T, Phetsouvanh R, Vannachone B, et al. Antimicrobial use and resistance data in human and animal sectors in the Lao PDR: evidence to inform policy. *BMJ Glob Health.* 1 nov 2021;6(12):e007009.
137. Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J, Itani K, Wyatt C, Gupta K. Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis With Antimicrobial-Associated Adverse Events. *JAMA Surg.* 1 juill 2019;154(7):590-8.
138. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol.* nov 2007;45(11):3546-8.
139. LabBook [Internet]. [cité 29 août 2024]. Disponible sur: <https://www.lab-book.org/>
140. DHIS2 [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Accueil. Disponible sur: <https://dhis2.org/fr/>
141. Peiffer-Smadja N, Poda A, Ouedraogo AS, Guiard-Schmid JB, Delory T, Le Bel J, et al. Paving the Way for the Implementation of a Decision Support System for Antibiotic Prescribing in Primary Care in West Africa: Preimplementation and Co-Design Workshop With Physicians. *J Med Internet Res.* 20 juill 2020;22(7):e17940.
142. Fleming Fund [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Fleming Fund. Disponible sur: <https://www.flemingfund.org/>
143. eEML - Electronic Essential Medicines List [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://list.essentialmeds.org/>
144. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.eucast.org/>
145. Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: <https://clsi.org/>
146. Lynch I, Fluks L, Manderson L, Isaacs N, Essop R, Praphasawat R, et al. Gender and equity considerations in AMR research: a systematic scoping review. *Monash Bioeth Rev* [Internet]. 27 avr 2024 [cité 3 sept 2024]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s40592-024-00194-2>
147. World Health Organization. Tackling antimicrobial resistance (AMR) together: working paper 5.0: enhancing the focus on gender and equity. 2018 [cité 3 sept 2024]; Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/336977>
148. Bodiguel J. Objectifs de développement durable [Internet]. Développement durable. [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/fr/objectifs-de-developpement-durable/>

149. Ashley EA, Recht J, Chua A, Dance D, Dhorda M, Thomas NV, et al. An inventory of supranational antimicrobial resistance surveillance networks involving low- and middle-income countries since 2000. *J Antimicrob Chemother.* 1 juill 2018;73(7):1737-49.
150. No time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections [Internet]. [cité 30 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections>
151. Teixeira Rodrigues A, Roque F, Falcão A, Figueiras A, Herdeiro MT. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. *Int J Antimicrob Agents.* 1 mars 2013;41(3):203-12.
152. Rosenstock IM. The Health Belief Model and Preventive Health Behavior. *Health Educ Monogr.* 1 déc 1974;2(4):354-86.
153. Heid C, Knobloch MJ, Schulz LT, Safdar N. Use of the Health Belief Model to Study Patient Perceptions of Antimicrobial Stewardship in the Acute Care Setting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* mai 2016;37(5):576-82.
154. Knowledge of antibiotic resistance and antibiotic prescription practices among prescribers in the Brong Ahafo Region of Ghana; a cross-sectional study | *BMC Health Services Research* | Full Text [Internet]. [cité 26 août 2024]. Disponible sur: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-017-2365-2>
155. Broom J, Broom A, Kirby E, Gibson AF, Post JJ. Individual care versus broader public health: A qualitative study of hospital doctors' antibiotic decisions. *Infect Dis Health.* 1 sept 2017;22(3):97-104.
156. Sedrak A, Anpalahan M, Luetsch K. Enablers and barriers to the use of antibiotic guidelines in the assessment and treatment of community-acquired pneumonia—A qualitative study of clinicians' perspectives. *Int J Clin Pract.* 2017;71(6):e12959.
157. Livorsi D, Comer AR, Matthias MS, Perencevich EN, Bair MJ. Barriers to guideline-concordant antibiotic use among inpatient physicians: A case vignette qualitative study. *J Hosp Med.* mars 2016;11(3):174-80.
158. Ravi N, Laha A, Hmar L, Chatterjee S, Goswami J, Goel G, et al. Exploring the Prescribing Behaviours and the Mind of Antibiotic Prescribers is Critical for a Successful Antibiotic Stewardship Programme: Results of a Survey from Eastern India. *Indian J Med Microbiol.* 1 avr 2017;35(2):299-301.
159. Chansamouth V, Douangnouvong A, Thammavongsa P, Sombandith X, Keomany S, Rattana S, et al. Understanding hospital antimicrobial prescribing decisions and determinants of uptake of new local antimicrobial prescribing guidelines in Laos. *Wellcome Open Res.* 2024;9:183.
160. Livorsi D, Comer A, Matthias MS, Perencevich EN, Bair MJ. Factors Influencing Antibiotic-Prescribing Decisions Among Inpatient Physicians: A Qualitative Investigation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* sept 2015;36(9):1065-72.
161. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol.* sept 1992;47(9):1102-14.
162. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot AJHP.* 1997;12(1):38-48.
163. Tschudin-Sutter S, Lucet JC, Muters NT, Tacconelli E, Zahar JR, Harbarth S. Contact Precautions for Preventing Nosocomial Transmission of Extended-Spectrum  $\beta$  Lactamase-Producing *Escherichia coli*: A Point/Counterpoint Review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2017;65(2):342-7.
164. Fleming Fund [Internet]. [cité 20 août 2024]. Fellowships. Disponible sur: <https://www.flemingfund.org/grants-funding/fellowships/>
165. van Doorn HR, Ashley EA, Turner P. Case-based surveillance of antimicrobial resistance in the ACORN (A Clinically Oriented Antimicrobial Resistance Surveillance Network) study. *JAC-Antimicrob Resist.* 12 mars 2020;2(1):dlaa018.
166. Fondation Mériex [Internet]. 2013 [cité 1 oct 2024]. La 3ème édition du Cours AMR défend la valeur de l'approche OneHealth dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens. Disponible sur: <https://www.fondation-merieux.org/actualites/la-3eme-edition-du-cours-amr-defend-la-valeur-de-lapproche-onehealth-dans-la-lutte-contre-la-resistance-aux-antimicrobiens/>

167. Mérieux Foundation [Internet]. 2013 [cité 7 oct 2024]. Phase II of the Fleming Fund Fellowship programme kicks off. Disponible sur: <https://www.fondation-merieux.org/en/news/phase-ii-of-the-fleming-fund-fellowship-programme-kicks-off/>
168. EMLs Around The World [Internet]. [cité 30 sept 2024]. Disponible sur: <https://global.essentialmeds.org/dashboard/countries>
169. Madagascar S de PI de. Société de Pathologie Infectieuse de Madagascar [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <https://spim-madagascar.com/>
170. SOMAPED | Société Malgache de Pédiatrie [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <https://somaped.com/>
171. Société Malgache de Biologie Clinique [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.somabio.org/>
172. Harrison's principles of internal medicine. - NLM Catalog - NCBI [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101643730>
173. Quet F, Vlieghe E, Leyer C, Buisson Y, Newton PN, Naphayvong P, et al. Antibiotic prescription behaviours in Lao People's Democratic Republic: a knowledge, attitude and practice survey. *Bull World Health Organ.* 1 avr 2015;93(4):219-27.
174. Mo Y, Ding Y, Cao Y, Hopkins J, Ashley EA, Waithira N, et al. ACORN (A Clinically-Oriented Antimicrobial Resistance Surveillance Network) II: protocol for case based antimicrobial resistance surveillance. *Wellcome Open Res.* 16 août 2023;8:179.
175. ACORN2\_protocol\_V2.0.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: [https://acornamr.net/docs/ACORN2\\_protocol\\_V2.0.pdf](https://acornamr.net/docs/ACORN2_protocol_V2.0.pdf)
176. ACORN | A Clinically Oriented antimicrobial Resistance Network [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://moru.shinyapps.io/acorn2/>
177. BALANCE | Ineos Oxford Institute [Internet]. 2024 [cité 28 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ineosoxford.ox.ac.uk/balance>
178. BARNARDS | Institut Ineos d'Oxford [Internet]. 2024 [cité 14 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ineosoxford.ox.ac.uk/barnards>
179. Dadgostar P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infect Drug Resist.* 2019;12:3903-10.
180. GLASS method for estimating attributable mortality of antimicrobial resistant bloodstream infections [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000650>
181. MBIRA (Mortality from Bacterial Infections Resistant to Antibiotics) | LSHTM [Internet]. [cité 28 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.lshtm.ac.uk/research/centres-projects-groups/mbira>
182. Aiken AM, Rehman AM, de Kraker MEA, Madrid L, Kebede M, Labi AK, et al. Mortality associated with third-generation cephalosporin resistance in Enterobacterales bloodstream infections at eight sub-Saharan African hospitals (MBIRA): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* nov 2023;23(11):1280-90.
183. de Kraker MEA, Lipsitch M. Burden of Antimicrobial Resistance: Compared to What? *Epidemiol Rev.* 30 déc 2021;43(1):53-64.
184. Pezzani MD, Tornimbene B, Pessoa-Silva C, de Kraker M, Rizzardo S, Salerno ND, et al. Methodological quality of studies evaluating the burden of drug-resistant infections in humans due to the WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System target bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 1 mai 2021;27(5):687-96.
185. Barbieri E, Tellini M, Minotti C, Marchiori M, Cavicchioni P, Gregori D, et al. Development of a Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibigram (WISCA) to guide the choice of the empiric antibiotic treatment for urinary tract infection in paediatric patients: a Bayesian approach. *Antimicrob Resist Infect Control.* 1 mai 2021;10(1):74.

186. Hebert C, Ridgway J, Vekhter B, Brown EC, Weber SG, Robicsek A. Demonstration of the weighted-incidence syndromic combination antibiogram: an empiric prescribing decision aid. *Infect Control Hosp Epidemiol.* avr 2012;33(4):381-8.
187. Randhawa V, Sarwar S, Walker S, Elligsen M, Palmay L, Daneman N. Weighted-incidence syndromic combination antibiograms to guide empiric treatment of critical care infections: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2014;18(3):R112.
188. Nadimpalli M, Vuthy Y, de Lauzanne A, Fabre L, Criscuolo A, Gouali M, et al. Meat and Fish as Sources of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*, Cambodia. *Emerg Infect Dis.* janv 2019;25(1):126-31.
189. FAO and WHO. Food safety is everyone's business at home. 2022.
190. Jung YJ, Huynh BT, Seck A, Bercion R, Sarr FD, Herindrainy P, et al. Prevalence and Factors Associated with Maternal Group B *Streptococcus* Colonization in Madagascar and Senegal. *Am J Trop Med Hyg.* 30 août 2021;105(5):1339-46.
191. Rambliere L, de Lauzanne A, Diouf JB, Zo AZ, Landau M, Herindrainy P, et al. Stillbirths and neonatal mortality in LMICs: A community-based mother-infant cohort study. *J Glob Health.* 14 avr 2023;13:04031.
192. Huynh BT, Kermorvant-Duchemin E, Chheang R, Randrianirina F, Seck A, Hariniaina Ratsima E, et al. Severe bacterial neonatal infections in Madagascar, Senegal, and Cambodia: A multicentric community-based cohort study. *PLoS Med.* sept 2021;18(9):e1003681.
193. de Lauzanne A, Sreng N, Foucaud E, Sok T, Chon T, Yem C, et al. Prevalence and factors associated with faecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales among peripartum women in the community in Cambodia. *J Antimicrob Chemother.* 30 sept 2022;77(10):2658-66.
194. Outpatient module [Internet]. Global PPS. [cité 30 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.global-pps.com/fr/project/outpatient-module/>
195. Monnet DL. Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne\*. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 mai 2000;19(5):409-17.
196. Lanata CF, Black RE. Lot quality assurance sampling techniques in health surveys in developing countries: advantages and current constraints. *World Health Stat Q Rapp Trimest Stat Sanit Mond.* 1991;44(3):133-9.
197. Robertson SE, Valadez JJ. Global review of health care surveys using lot quality assurance sampling (LQAS), 1984-2004. *Soc Sci Med* 1982. sept 2006;63(6):1648-60.
198. Ginting F, Sugianli AK, Bijl G, Saragih RH, Kusumawati RL, Parwati I, et al. Rethinking Antimicrobial Resistance Surveillance: A Role for Lot Quality Assurance Sampling. *Am J Epidemiol.* 1 avr 2019;188(4):734-42.
199. van Leth F, Schultsz C. Unbiased antimicrobial resistance prevalence estimates through population-based surveillance. *Clin Microbiol Infect.* 2023;
200. ADILA – CNPI AMR [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://cnpi-amr.org/research/adila/>
201. Jakob Zinsstag, Esther Schelling, David Waltner-Toews, Maxine A. Whittaker, Marcel Tanner. One health, une seule santé - Théorie et pratique des approches intégrées de la santé. Quae. 2020.
202. Wolfe ND, Dunavan CP, Diamond J. Origins of major human infectious diseases. *Nature.* 17 mai 2007;447(7142):279-83.
203. Woolhouse MEJ, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis.* déc 2005;11(12):1842-7.
204. The FAO-OIE-WHO Collaboration. A Tripartite Concept Note [Internet]. [cité 4 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/the-fao-oie-who-collaboration>
205. Rabinowitz PM, Pappaioanou M, Bardosh KL, Conti L. A planetary vision for one health. *BMJ Glob Health.* 2 oct 2018;3(5):e001137.

206. Manlove KR, Walker JG, Craft ME, Huyvaert KP, Joseph MB, Miller RS, et al. « One Health » or Three? Publication Silos Among the One Health Disciplines. *PLoS Biol.* avr 2016;14(4):e1002448.
207. Le Groupe tripartite et le PNUE valident la définition du principe « Une seule santé » formulée par l’OHHLEP [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/01-12-2021-tripartite-and-unep-support-ohhlep-s-definition-of-one-health>
208. Appel à l’action de l’Alliance quadripartite en faveur de l’approche « Une seule santé » pour un monde plus sûr [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-03-2023-quadripartite-call-to-action-for-one-health-for-a-safer-world>
209. Les dirigeants mondiaux s’engagent à prendre des mesures décisives pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. [cité 10 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/26-09-2024-world-leaders-commit-to-decisive-action-on-antimicrobial-resistance>
210. Stärk K, Arroyo Kuribreña M, Dauphin G, Vokaty S, Ward MP, Wieland B, et al. One Health surveillance - More than a buzz word? *Prev Vet Med.* 1 juin 2015;120(1):124-30.
211. Bordier M, Delavenne C, Nguyen DTT, Goutard FL, Hendrikx P. One Health Surveillance: A Matrix to Evaluate Multisectoral Collaboration. *Front Vet Sci.* 2019;6:109.
212. Bourély C, Rousset L, Colomb-Cotinat M, Collineau L. How to move towards One Health surveillance? A qualitative study exploring the factors influencing collaborations between antimicrobial resistance surveillance programmes in France. *Front Public Health.* juill 2023;11:1123189.
213. Collineau L, Bourély C, Rousset L, Berger-Carbonne A, Ploy MC, Pulcini C, et al. Towards One Health surveillance of antibiotic resistance: characterisation and mapping of existing programmes in humans, animals, food and the environment in France, 2021. *Eurosurveillance.* juin 2023;28(22):2200804.
214. WHO integrated global surveillance on ESBL-producing *E. coli* using a “One Health” approach: implementation and opportunities [Internet]. [cité 28 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240021402>
215. Checklist for One Health Epidemiological Reporting of Evidence (COHERE) | EQUATOR Network [Internet]. [cité 4 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/cohere/>

## 8. Annexes

### Annexe 1. Niveau de complétude des données de la surveillance GLASS-AMR, Laos, 2020-2022

Variable	2020	2021	2022
Pays	100%	100%	100%
Laboratoire	97,78%	96,55%	89,24%
Origine	11,42%	12,69%	15,09%
Identification patient	100%	100%	100%
Prénom	13,64%	16,13%	25,85%
Nom	6,39%	5,41%	3,97%
Sexe	99,94%	99,99%	100%
Date de naissance	6,97%	8,04%	Non renseigné
Age	99,76%	99,53%	99,86%
Catégorie d'âge	11,42%	12,69%	15,09%
Village	8,66%	12,60%	14,91%
District	6,83%	3,94%	<0,01%
Province	8,60%	12,61%	14,93%
Lieu	97,78%	96,55%	15,09%
Institution	100%	99,99%	25,85%
Service	99,32%	99,99%	Non renseigné
Type de service	11,41%	12,69%	15,09%
Date d'admission	13,30%	12,69%	81,72%
Numéro d'échantillon	99,99%	99,99%	99,92%
Date du prélèvement	99,99%	16,13%	100%
Type de prélèvement	86,63%	99,96%	100%
Site de prélèvement	86,63%	Non renseigné	0,86%
Numéro d'isolat	<0,01%	83,86%	74,15%
Poids du flacon avant	Non renseigné	Non renseigné	1,66%
Poids du flacon après	Non renseigné	Non renseigné	1,66%
Aspect macroscopique	Non renseigné	Non renseigné	1,65%
Microscopie	Non renseigné	Non renseigné	0,05%
Encre de Chine	Non renseigné	Non renseigné	<0,01%
Leucocytes	Non renseigné	Non renseigné	1,86%
Globules rouges	Non renseigné	Non renseigné	1,80%
Score du Nugent	Non renseigné	0,17%	<0,01%
Type de prescripteur	Non renseigné	Non renseigné	7,77%
Coloration de Gram	Non renseigné	3,70%	7,25%
API number	Non renseigné	Non renseigné	0,32%
Nombre de colonies dans les urines	Non renseigné	Non renseigné	0,79%
Nombre de colonies	Non renseigné	Non renseigné	<0,01%
Micro-organisme	99,99%	99,96%	99,99%
Type micro-organisme	95,99%	93,51%	98,56%
Serotype	0,05%	0,05%	0,09%
Présence de $\beta$ -lactamase	0,33%	0,15%	0,10%
Production de BLSE	2,58%	2,16%	2,25%
Production de carbapénemase	0,01%	0,01%	<0,01%
Résistance à la clindamycine	0,03%	<0,01%	<0,01%
Latex agglutination	<0,01%	Non renseigné	0,34%
Commentaires	1,83%	Non renseigné	Non renseigné
Date de saisie des données	100%	100%	100%
Symptôme 1	11,37%	10,14%	15,07%
Symptôme 2	7,49%	10,36%	12,62%

Symptôme 3	3,17%	6,93%	8,19%
Date de début d'infection	11,35%	12,63%	15,09%
Comorbidités	Non renseigné	Non renseigné	2,10%
Diagnosis suspecté	11,34%	12,65%	15,01%
Diagnosis suspecté 2	2,03%	3,22%	5,59%
Antécédent d'exposition aux antibiotiques	11,32%	12,65%	14,97%
Antibiotique en cours	7,93%	10,18%	11,16%
Antibiotique en cours 2	2,48%	3,10%	2,61%
Présence de SARM	11,32%	0,05%	0,02%
N° hopital	Non renseigné	12,62%	14,95%
Date de finalisation des données	Non renseigné	Non renseigné	8,44%
CMI ampicilline	6,23%	6,20%	6,05%
CMI azithromycine	0,05%	0,06%	0,09%
CMI cefepime	0,91%	1,05%	1,25%
CMI cefotixitine	6,03%	8,34%	7,71%
CMI ceftriaxone	7,04%	6,84%	6,73%
CMI ceftazidime	6,61%	7,45%	7,03%
CMI ciprofloxacine	8,06%	8,18%	7,94%
CMI doxycycline	0,30%	0,14%	0,22%
CMI gentamicine	9,08%	8,95%	8,42%
CMI imipénème	1,92%	2,03%	2,45%
CMI méropénème	7,99%	8,90%	8,84%
CMI oxacilline	0,09%	0,12%	0,15%
CMI penicilline G	3,68%	3,64%	3,24%
CMI spectinomycine	0,08%	<0,01%	<0,01%
CMI sulfamethoxazole/trimetoprim	12,11%	12,06%	11,50%
CMI axomicilline/acide-clavulanique	7,65%	7,79%	7,31%
CMI cefixime	0,05%	0,05%	0,06%
CMI spectinomycine 2	0,04%	<0,01%	<0,01%
CMI chloramphénicol	1,46%	4,90%	4,53%
CMI erythromycine	3,19%	3,29%	2,93%
CMI tétracycline	1,38%	5,54%	0,43%
CMI acide nalidixique	0,95%	0,99%	1,14%
CMI amikacine	4,49%	5,07%	5,13%
CMI tobramycine	0,04%	0,01%	0,11%
CMI pefloxacine	0,02%	0,25%	0,32%
CMI aztréonam	<0,01%	<0,01%	0,01%
CMI pénicillin G	0,06%	0,02%	0,02%
CMI ofloxacine	Non renseigné	0,39%	0,72%
CMI ceftazidime	0,18%	0,16%	0,05%
CMI ciprofloxacine	Non renseigné	Non renseigné	<0,01%
CMI cefepime	Non renseigné	<0,01%	0,02%
CMI ceftriaxone	Non renseigné	Non renseigné	0,03%
CMI gentamicine	Non renseigné	Non renseigné	0,02%
CMI méropénème	Non renseigné	Non renseigné	0,02%
CMI doxycycline	Non renseigné	Non renseigné	<0,01%
CMI imipénème	Non renseigné	Non renseigné	<0,01%
CMI sulfamethoxazole/triméthoprime	Non renseigné	Non renseigné	0,02%
CMI ceftazidime	Non renseigné	0,31%	0,23%
CMI tétracycline	Non renseigné	Non renseigné	5,54%
CMI vancomycine	Non renseigné	0,01%	Non renseigné

API : Appareils et Procédés d'Identification ; CMI : Concentration Minimale Inhibitrice ; BLSE :  $\beta$ -Lactamase à spectre élargi ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ;

Annexe 2. Exemple de compte rendu biologique produit par le laboratoire, hôpital de Luang Prabang, Laos

**Luang Prabang Hospital**  
ຫ້ອງວິເຄາະຈຸລິນະຊີ Microbiology  
Tel: 071 211043

**ຜົນການປຸກເຊື້ອ Culture Report**

First name =  
Last name =  
Date of birth =  
Age =  
Sex =  
village =  
District =  
Province = Luangprabang

Hospital ID number  
Specimen number =  
Specimen date = 17-Oct-2022  
Specimen type = Urine  
Department = med  
Presumptive diagnosis = UTI  
Date of admission = 17-Oct-2022

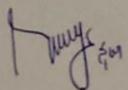
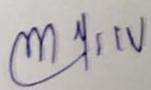
Gram strain Gram negative bacilli  
Organism = Escherichia coli

Ampicillin	R	Cefepime	S
Ceftriaxone	S	Ceftazidime	S
Ciprofloxacin	R	Gentamicin	R
Imipenem	S	Meropenem	S
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	S	Amoxicillin/Clavulanic acid	S
Chloramphenicol	S	Ofloxacin	R
Tetracycline	R		

R = Resistance I = Intermidate S = Sensitive NS = Non-Susceptible

ວັນທີ... 19/10/2022...  
ວັນທີ... 19/10/22...

ໂທວ໌ຫ້ອງວິເຄາະ  
ວິຊາການວິເຄາະ



# BMJ Open Implementation of an antibiotic resistance surveillance tool in Madagascar, the TSARA project: a prospective, observational, multicentre, hospital-based study protocol

Christelle Elias <sup>1,2</sup> Mathieu Raad,<sup>3</sup> Saida Rasoanandrasana,<sup>4</sup> Antso Hasina Raherinandrasana,<sup>5</sup> Volatiana Andriananja,<sup>6</sup> Mihaja Raberahona <sup>6</sup>, Catrin E Moore,<sup>7</sup> Mamy Randria,<sup>4</sup> Laurent Raskine,<sup>3</sup> Philippe Vanhems,<sup>1,2</sup> François-Xavier Babin<sup>3</sup>

**To cite:** Elias C, Raad M, Rasoanandrasana S, *et al.* Implementation of an antibiotic resistance surveillance tool in Madagascar, the TSARA project: a prospective, observational, multicentre, hospital-based study protocol. *BMJ Open* 2024;**14**:e078504. doi:10.1136/bmjopen-2023-078504

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-078504>).

Received 03 August 2023  
Accepted 08 March 2024



© Author(s) (or their employer(s)) 2024. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

**Correspondence to**  
Dr Christelle Elias;  
[christelle.elias@chu-lyon.fr](mailto:christelle.elias@chu-lyon.fr)

## ABSTRACT

**Introduction** Antimicrobial resistance (AMR) has become a significant public health threat. Without any interventions, it has been modelled that AMR will account for an estimated 10 million deaths annually by 2050, this mainly affects low/middle-income countries. AMR has a systemic negative perspective affecting the overall healthcare system down to the patient's personal outcome. In response to this issue, the WHO urged countries to provide antimicrobial stewardship programmes (ASPs). ASPs in hospitals are a vital component of national action plans for AMR, and have been shown to significantly reduce AMR, in particular in low-income countries such as Madagascar.

As part of an ASP, AMR surveillance provides essential information needed to guide medical practice. We developed an AMR surveillance tool—Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antimicrobiens (TSARA)—with the support of the Mérieux Foundation. TSARA combines bacteriological and clinical information to provide a better understanding of the scope and the effects of AMR in Madagascar, where no such surveillance tool exists.

**Methods and analysis** A prospective, observational, hospital-based study was carried out for data collection using a standardised data collection tool, called TSARA deployed in 2023 in 10 hospitals in Madagascar participating in the national Malagasy laboratory network (Réseau des Laboratoires à Madagascar (RESAMAD)). Any hospitalised patient where the clinician decided to take a bacterial sample is included. As a prospective study, individual isolate-level data and antimicrobial susceptibility information on pathogens were collected routinely from the bacteriology laboratory and compiled with clinical information retrieved from face-to-face interviews with the patient and completed using medical records where necessary. Analysis of the local ecology, resistance rates and antibiotic prescription patterns were collected.

**Ethics and dissemination** This protocol obtained ethical approval from the Malagasy Ethical Committee n°07-MSANP/SG/AGMED/CNPV/CERBM on 24 January 2023.

## STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- ⇒ Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antimicrobiens (TSARA) is a prospective, observational and multicentre protocol capturing data from hospitalised patients.
- ⇒ TSARA is an antimicrobial resistance surveillance tool that compiles microbiological and clinical data, including information on antibiotic prescriptions implemented in Malagasy hospitals belonging to the Réseau des Laboratoires à Madagascar network.
- ⇒ The data collection is performed on an electronic tablet which limits data entry bias.
- ⇒ The TSARA project is highly dependent on the infrastructure and the available resources in Malagasy laboratories.

Findings generated were shared with national health stakeholders, microbiologists, members of the RESAMAD network and the Malagasy academic society of infectious diseases.

## INTRODUCTION

Antimicrobial resistance (AMR) is a global health threat associated with a poor prognosis and an increased mortality in the population infected with resistant bacteria. In the coming decades, deaths attributable to AMR will overcome the mortality due to non-communicable diseases through the lack of treatment options.<sup>1</sup> Recent data from the Global Burden of Disease<sup>2</sup> suggested that the impact of AMR on health is even more important than previous estimations.<sup>1</sup> To address the increasing problem, the WHO published the Global Action Plan on AMR in 2015<sup>3</sup> and urged countries to build national action plans aiming to prioritise



interventions to combat AMR rapidly. One of the objectives was to implement and strengthen surveillance systems to monitor AMR as a first step of an antimicrobial stewardship programme (ASP),<sup>4</sup> in particular in hospital settings where high levels of resistance occur. In addition to these measures, the WHO also advocates for the implementation of antibiotic management policies adapted to local resistance patterns in hospitals.<sup>5–8</sup> Setting up an ASP is challenging, especially in low/middle-income countries (LMICs) due to the lack of infrastructure, good quality data and governance.<sup>7,9</sup> For a country like Madagascar, where robust healthcare facilities, infrastructures and laboratories are very scarce, collecting resistance data remains a challenge.

Madagascar is the fifth largest island in the world, but is considered a low-income country according to the World Bank.<sup>10</sup> Health coverage in Madagascar is extremely limited and the patient has to directly pay for the majority of healthcare (ie, diagnostics, treatment, consumables, surgery). Most drugs—especially antibiotics—are dispensed only with a medical prescription. However, in Madagascar, it is very common to deliver such medicines ‘Over The Counter’ and antibiotics can be sold easily outside hospital settings, for those who can afford them, without any medical prescription. Lack or substandard infection control practices contribute significantly to the spread of bacterial resistance, both in the community (through AMR/antibiotics in wastewater) and in hospitals (hospital hygiene and nosocomial transmission). The culture of systematic treatment against an infectious agent encourages the misuse and the overconsumption of antibiotics, prescribed or not. At the hospital level, AMR has a greater effect, as patients are in hospital for several days, receive more care, have invasive procedures performed and thus are more at risk of transmission of bacteria and healthcare-associated infections. Appropriate hygiene measures

and standard precautions are difficult to implement in low-resource settings, where there is for instance an average of five hospital beds per room in a Malagasy university hospital.

Outside of the Réseau des Laboratoires à Madagascar (RESAMAD) laboratories, there are very few laboratories that can perform microbiology cultures and antimicrobial susceptibility testing (AST) in Madagascar and the burdened cost remains prohibitive for many patients. Targeted antibiotic therapy is therefore rarely prescribed and antibiotic treatment often remains empirical without any de-escalation. In this context of low access to microbiology laboratory combined with high rates of bacterial resistance at the national level, practitioners use broad-spectrum therapies, increasing the selection pressure on the bacteria and creating emerging resistances. Knowledge of the local resistance patterns is essential to adapt the clinical decision-making and have locally adapted recommendations.<sup>8</sup> Table 1 provides a Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats analysis as an overview of what is currently in place and the starting points of the implementation of an AMR surveillance tool in Madagascar.

In Madagascar as well as in multiple developing countries, the Mérieux Foundation has been strengthening clinical laboratories in the fight against infectious diseases for decades to enhance the quality and access to clinical laboratories aiming at preventing infections and improving patient care.<sup>11</sup> The Mérieux Foundation has been investing on the fight against AMR supporting countries to develop infrastructures, laboratories, personnel training and building a laboratory network to strengthen laboratory-based surveillance of infectious diseases. As a result, in 2022, 14 Malagasy laboratories were in the RESAMAD laboratory network, they were all able to perform bacteriology diagnosis, this was created in 2007 and has risen to 27 laboratories across the country to date

**Table 1** SWOT analysis of the implementation of an AMR surveillance tool in hospitals in Madagascar

<p><b>Strengths</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Laboratory network RESAMAD<sup>16</sup> currently in place, already transferring data to the WHO through the GLASS-AMR module</li> <li>▶ Active support of international stakeholders</li> <li>▶ Identification of highly motivated Malagasy practitioners willing to work on AMR and ASP</li> <li>▶ Existence of several scientific societies (infectious diseases, paediatrics, medical biology)</li> </ul>	<p><b>Weaknesses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Little knowledge on the local epidemiology of AMR</li> <li>▶ Collection of antibiograms not performed on a daily basis</li> <li>▶ Lack of visibility on antibiotic prescriptions in hospitals and their efficiency</li> <li>▶ Implementation only doable where good laboratories exist</li> <li>▶ Bacteriology results sometimes delivered to the prescriber in a paper format</li> </ul>
<p><b>Opportunities</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Capture high-level antibiotic use in hospitals</li> <li>▶ Existing antibiotic recommendations in place, but they are not adapted to local resistance patterns<sup>21</sup></li> <li>▶ Existing AMR protocols including the surveillance of antimicrobial use</li> </ul>	<p><b>Threats</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Challenging implementation</li> <li>▶ Substantial missing data</li> <li>▶ Personnel require training</li> <li>▶ Lack of funding</li> <li>▶ Political instability</li> <li>▶ Climate disorders</li> </ul>
<p>AMR, antimicrobial resistance; RESAMAD, Réseau des Laboratoires à Madagascar; SWOT, Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats.</p>	

(RESAMAD—Fondation Mérieux (fondation-merieux.org)).

Given this context, and the challenge to combat AMR in healthcare settings, ASP in hospitals are a vital component of national action plans for AMR, and have been shown to significantly reduce AMR, in particular in low-income country such as Madagascar.<sup>9–12</sup> As part of an ASP, AMR surveillance provides essential information needed to guide medical practice. An AMR surveillance tool called TSARA (Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antimicrobiens) was developed thanks to the support of the Mérieux Foundation, with the objective of combining patient data with laboratory and epidemiological surveillance data to provide a better understanding of the scope and the effects of AMR in Madagascar, where no such surveillance tool was available, in order to treat patients more effectively. It will allow monitoring and follow-up compared with the scarce existing prescribing data.<sup>13</sup> The TSARA project also aligns with the antimicrobial surveillance programme led by the direction of epidemiological surveillance and response of the Ministry of Health in the context of One Health and in collaboration with other Ministries to tackle AMR in Madagascar. TSARA also answers one of the objectives of the Malagasy national action plan on AMR.<sup>14</sup>

## OBJECTIVES

One of the most important benefits of AMR surveillance at the pathogen level is to achieve a standardised, comparable and easily validated data collection method for quality data that is used to implement better patient treatment and hospital/national guidelines.<sup>15</sup> The data allows an optimisation of the patient care by adapting treatment guidelines according to the patient demographics and type of infection, taking into consideration of the circulating pathogens and local resistance patterns. The primary objective is:

1. To institute a systematic approach towards microbiological data and clinical data collection and analysis of antimicrobial susceptibility information to optimise antimicrobial therapy in Malagasy hospitals.

The secondary objectives are:

2. To establish timely reporting of information on pathogens of interest and their antimicrobial susceptibility profiles to medical doctors.
3. To allow monitoring of the hospital antibiotic prescription (quantity, quality and spectrum, concordance with bacteriological results).
4. To provide data to the laboratory quality assessment and identify areas for improvement.

## METHODS AND ANALYSIS

### Study design and setting

#### Study design

TSARA is a prospective, observational, multicentre, hospital-based study based on a standardised data

collection tool deployed in 10 facilities with both adult and paediatric patients in Madagascar (figure 1), collecting microbiological, demographic, prescription and clinical data in one place.

#### Outcome measures

The outcomes of interest will be categorised into behavioural, clinical and microbiological outcomes. Behavioural outcomes include changes in prescribing practices among prescribers and compliance with AMS protocols. In the TSARA project, we consider an adapted antibiotic prescription as a behavioural outcome, defined as:

1. A prescription of an antibiotic therapy consistent with the national antibiotic guidelines, or
2. A prescription of an antibiotic therapy considering the laboratory results including antibiotic susceptibility testing results.

Then, a metric will be used to describe the number and the proportion of the adapted antibiotic prescriptions.

Microbiological outcomes include a description of the bacteria isolated by culture, bacterial resistance rates as well as the delay between the sample being collected and the laboratory results communicated to the prescriber (in days and hours, online supplemental materials 1 and 2).

Clinical outcomes include mortality defined as death occurring during the patient's hospital stay or the length of stay defined as the duration between the admission date and discharge date from the hospital (online supplemental materials 1 and 3).

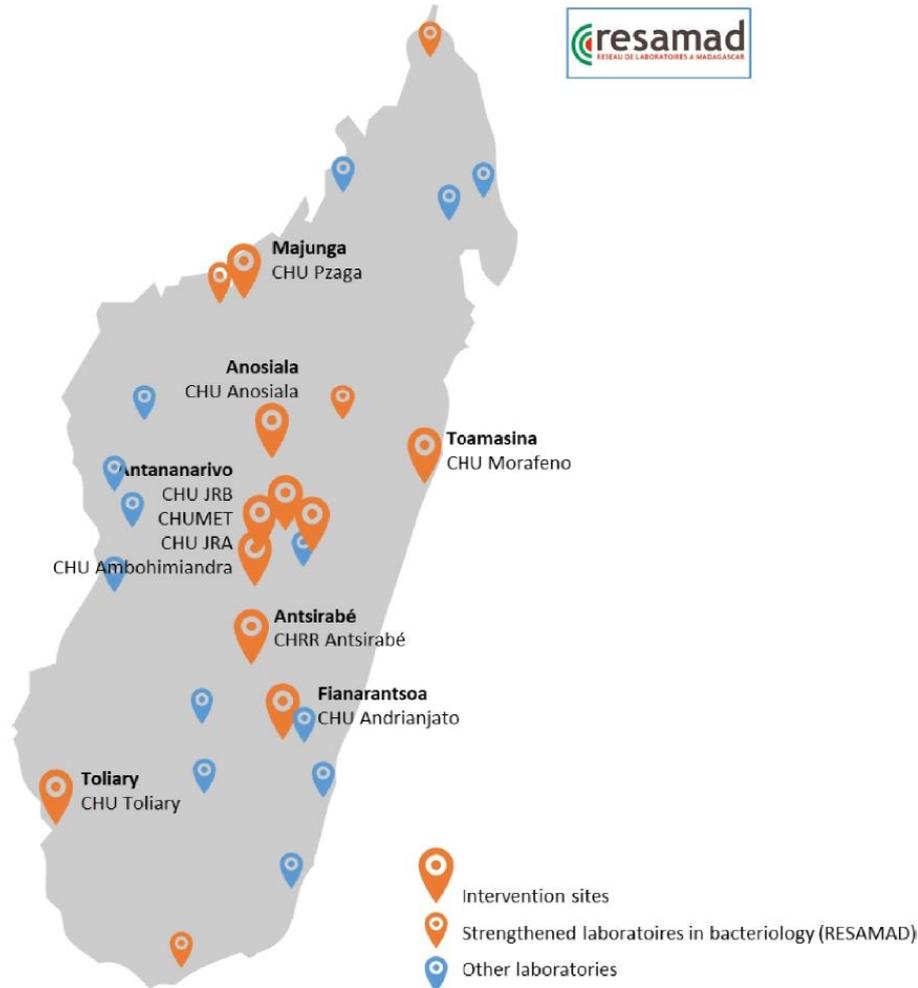
#### Setting and laboratory capacity

All laboratories participating in the TSARA project are part of the nationwide RESAMAD network in Madagascar.<sup>16</sup> Description of the infrastructure in each hospital included in the TSARA project is presented in online supplemental material 4.

These laboratories perform diagnostics and AST for infectious diseases, and have the capacity to perform phenotypic confirmation of the presence of resistance. To participate in TSARA, laboratories have to meet minimal quality standards requirements defined by the RESAMAD network and participate in an external quality assessment programme. The laboratories also have the required infrastructure, equipment, supplies and resources to perform AST following EUCAST standards. The reporting of results to clinicians is made by qualified and trained technicians supervised by clinical microbiologists. The Mérieux Foundation performs regular training to laboratory staff and support the purchase of consumables (ie, Petri dishes, antibiotic disks) and reagents.

#### Study population

The population of the study includes all patients (adults and children) arriving at the hospital who are inpatients and have bacterial samples taken by the physician and sent to the laboratory.



**Figure 1** Map of the laboratories and implementation sites of Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antimicrobiens in Madagascar. RESAMAD, Réseau des Laboratoires à Madagascar.

#### Inclusion criteria

All patients arriving at each hospital, who have a bacterial culture performed are included in the study. All positive and negative bacteriological samples from hospitalised patients in one of the participating institutions from January 2023 onwards will be included.

#### Exclusion criteria

The following criteria will be excluded from the TSARA project:

1. All non-bacteriological specimens (virological, fungal, parasitic).
2. All samples from patients not hospitalised >24 hours (emergency, consultation, outpatient hospitalisation).
3. All environmental samples (water, air, surfaces, medical devices).

4. All postmortem samples.
5. All samples reported as contaminated are defined as results that do not contribute to clinical decision-making.
6. All specimens for which culture was not possible.
7. All specimens with laboratory non-compliance.
8. All the patients or legal guardians who object to be included in the TSARA project.
9. All patients with severe cognitive impairment.
10. All patients who do not have a full understanding of the French or Malagasy language.

#### Participant timeline

Enrolled patients will be followed up during their hospital stay until discharge or death. Information on the vital status (alive, deceased, discharged or transferred to another hospital) will be collected.

### Patient and public involvement

Patients and the public were not involved in the design of this study.

### Data collection

Individual isolate-level data and AST on pathogens were collected routinely from the bacteriology laboratory using a first questionnaire (online supplemental material 1). These data were compiled using a second questionnaire with basic clinical, demographic and epidemiological information (including current antibiotic prescription) retrieved daily through face-to-face interviews with the patient and completed by medical records where necessary (online supplemental material 2). A third questionnaire was then filled in regarding follow-up data (online supplemental material 3). The data retrieved from TSARA meet the criteria and are linked to the GRAM project that seeks to estimate the burden of AMR worldwide.<sup>15,17</sup>

To enhance data collection and limit data entry bias, data were directly captured on a tablet connected to the Epicollect5 platform (<https://five.epicollect.net>). Data were collected by Malagasy investigators (medical interns, biologists or clinical research associates) using tablets dedicated to this project, each of whom received specific training on the TSARA methodology prior to the start of the study. The investigator will examine the bacteriological samples daily, or as frequently as possible. A new eligible sample corresponds to a new inclusion in the TSARA project.

### Statistical methods

#### Sample size

TSARA is a surveillance project, as such there is no calculation on the number of subjects needed a priori. Statistical analyses will be adapted a posteriori according to the total number of inclusions during the project period and the power needed to obtain valid results.

#### Description of the statistical methods

Any anomalies in the data will be checked with medical records during data cleaning. Data will be validated by quality control to identify outliers and inconsistencies by means of consistency tests (eg, filling in the inclusion criteria, date of admission to hospital later than the date of admission to the department, date of death later than the date of onset of symptoms).

Descriptive summary tables with numbers and frequencies will be drawn up. Similarly, visual representations of the variables may be made to detect irregular or missing values. Any changes to the data will be documented and recorded separately from the raw database. Recoded variables will also be filled in (eg, age categories).

A flow chart will be developed to describe the number of eligible, included and excluded patients and samples in our study. A descriptive analysis of the entire baseline population will be undertaken to identify the baseline characteristics of the study population (the specimen, bacterial, clinical and patient levels).

Categorical variables will be reported as frequencies and percentages of the total population. Quantitative variables will be described using the mean and SD if the distribution is normal, or the median and IQR if the distribution does not follow the normal distribution. The range with the minimum and maximum values will be filled in. For each variable, the proportion of missing values will be indicated.

Stratified analyses will also be provided to present results by facility, department, type of sample, and bacteria of interest (including species, and antibiotic resistance of interest) as well as by type of antibiotics prescribed. In addition, given the fact that data are collected for the adult and paediatric population, a stratified analysis will be performed for both populations.

A two-group comparison using univariate and then multivariate analysis and a logistic regression will be performed to estimate the associations between an adapted antibiotic therapy and the other variables. The OR and p value of each test will be reported. Only the variables with a p value lower than 0.2 will be retained to perform the multivariate analyses. In addition to the presentation of the multivariate analyses, the most efficient multivariate model will be presented after a top-down selection of only those variables with a p value less than 0.05. Stratified analyses will be conducted to identify potential confounders (comparison of crude and adjusted ORs) and interaction factors (Wald's test of homogeneity).

These analyses will be performed using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test for qualitative variables, and the Student's t-test or the Mann-Whitney test (depending on the nature of the variable or the size of the sample) for quantitative variables. A significance level of less than 0.05 is considered associated.

Patient survival will be calculated from the date of enrolment until in-hospital death, based on the Kaplan-Meier method. Follow-up will be censored at 14 days and 28 days. Survival distributions will be compared by the log-rank test. Variables independently associated with survival will be identified with a Cox regression model based on relative hazard with a 95% CI.

#### Missing data and outliers

Missing data will be documented individually. In the case of multiple missing data or if there is evidence of bias in the missing data on the variables of interest, multiple imputation methods may be used at the study level to substitute missing values. Imputation will be performed if the proportion of missing data does not exceed 20%. If this is the case, the variable will be removed from the statistical analysis.

A sensitivity analysis will be performed to compare the raw database (including missing data) with the imputed data.

Outliers were prevented by a blocking input mask, alert messages and an input guide. However, if new outliers are discovered after the quality checks and during the



analyses, they will be corrected as missing data. The scripts allowing these corrections will be communicated.

### Data management and archiving

#### Case report form

The case report form only includes data necessary for participation in the TSARA project. All information required by the protocol is recorded in the anonymised case report forms. Data are collected as they are obtained in the laboratory and then at the patient's bedside, and recorded in these case report forms explicitly.

These case report forms are set up in each of the facilities using the electronic tablets equipped with Epicollect applications, including the TSARA project questionnaires. An instruction book to help the investigators use this tool was provided. The investigators are responsible for the accuracy, quality and relevance of all data entered, under the responsibility of the lead investigator.

These case report forms are associated with de-anonymised forms, in paper format, containing the first and last names of the patients enrolled, as well as an identification number shared between the paper and online forms. These second de-anonymised forms stay within the hospital and should allow possible corrections or deletions of data on request of the patients enrolled.

#### Data management

Collected data are computerised by the epidemiologist in charge of the project. Electronic databases are anonymous and locked with a password known only by the scientific staff. These data will be kept for a minimum of 15 years after the end of the study.

#### Archiving

The sponsor will keep the study documents (protocol and annexes, possible amendments, information forms, case report form, statistical analysis plan and output and the final study report) for a minimum of 15 years. After this period, the sponsor will be consulted before any data are destroyed. Study-related documents and reports may be subject to audit or inspection by the sponsor and/or other authorised bodies. No relocation or destruction will be made without the consent of the sponsor. At the end of the 15 years, the sponsor will be consulted for destruction. All data, documents and reports will be subject to audit or inspection.

#### Confidentiality

All personal data on the study participants will remain strictly confidential. To respect their privacy and for confidentiality, all participant details will be anonymous for the purpose of database preparation. Study subjects are coded with four numerical numbers.

### Ethics and dissemination

#### Ethics

The TSARA study was approved by the National Ethics Committee in Madagascar on 24 January 2023 (n°07-MSANP/SG/AGMED/CNPV/CERBM).

#### Informed consent

Patients are fully and fairly informed, in understandable terms, of the objectives, their rights to refuse to participate in the study, or the opportunity to withdraw at any time.

All of this information is included on an information form given to the patient, and the patient's agreement will be collected by the investigator and will be recorded in the patient's source file.

The information will be communicated orally in French or in Malagasy by the investigators. An information form is also available in paper format in French and in Malagasy. When conditions permit, if the eligible patient does not speak French or Malagasy, the investigators will seek to volunteer a third party to provide a translation (a relative of the patient, or available hospital personnel).

#### Regulatory compliance

The study will be conducted in accordance with applicable laws and regulations currently in place in Madagascar.

#### Withdrawal criteria

Subjects may request to withdraw from the study at any time, without explanation, for any reason. In the event of premature exit, the investigator should document the reasons as completely as possible.

#### Stopping the research study

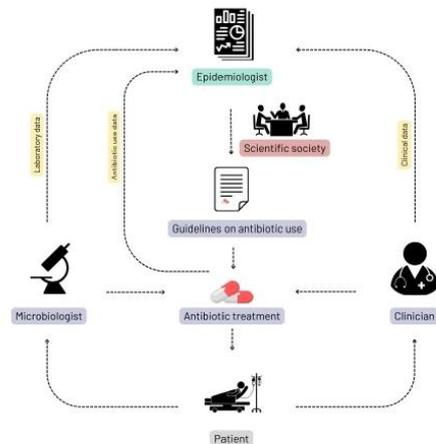
The Mérieux Foundation reserves the right to discontinue the study at any time, if it is determined that the inclusion objectives are not met, or if the protocol is not respected in one or more participating institutions, or subject to other circumstances beyond the control of the Mérieux Foundation (eg, political instability). In case of premature termination of the study in one of the institutions, the information will be transmitted by the sponsor to the Malagasy interlocutors.

#### Protocol amendments

In the eventuality of changes in the existing protocol that significantly affect the scope or the scientific quality of the investigation, an amendment containing a verbatim description of the changes and reference (date and number) to the submission that contained the original protocol will be submitted to the ethical committee for their approval.

#### Dissemination

Results and scientific reports that emerge from this study will be made publicly available. This is under the responsibility of the principal investigator in agreement with the associated investigators. Results will be reported following the guidelines from the Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) consortium ([www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org)) and STROBE-AMS.<sup>18</sup> Publication rules will follow international recommendations. The findings will also be shared with national health and sports authorities.



**Figure 2** Data flow between the different stakeholders.

Authorship will follow the guidelines established by the International Committee of Medical Journal Editors (<https://www.icmje.org>), which require substantive contributions to the design, conduct and interpretation and reporting of an epidemiological study.

These data will help the Malagasy scientific societies of infectious diseases (SPIM), paediatrics (SMP) and microbiology (SOMABIO) to tailor antibiotic recommendations according to the resistance patterns as presented in figure 2.

## DISCUSSION

The TSARA project will provide original results that could (i) allow a more precise epidemiological knowledge of bacterial infections, prescribed antibiotic therapies and local resistance levels; (ii) inspire, correct and tailor local practices, including recommendations and guidelines for empiric antibiotic therapy according to local resistance patterns; (iii) encourage communication and use of AST results with and between clinicians; (iv) allow monitoring of hospital antibiotic prescription (quantity, quality and spectrum, concordance with bacteriological results) and (v) provide evidence to improve laboratory services and interactions with clinicians.

Surveillance is the primary strategy for tracking emerging drug resistance in the population, and thus provides a tool to pick up any unusual organisms early and perform appropriate action. Regular dissemination of AMR data is key to elaborate local, evidence-based recommendations and revise the AMR national policy.

### Shortcomings

Implementing TSARA as an AMR laboratory and patient-based surveillance system presents some challenges. First, all the patients included in the study were hospitalised, and are self-paying for the majority of healthcare costs which induces a selection bias and may hamper the

representativeness of the data. Mainly tertiary care hospitals belonging to the RESAMAD laboratory network were included due to their laboratory capacities, secondary and primary care centres were under-represented in TSARA. Consequently, results from the AMR data generated might be inflated as these facilities harbour more vulnerable and sick patients, who may have previously taken antibiotics and been in hospital and therefore be subject to higher antibiotic exposure. Additionally, clinicians may prescribe antibiotics in the absence of microbiological documentation or for the treatment of non-bacterial infections, even though such practices could contribute to elevated rates of antibiotic resistance. This tool, although innovative, is highly dependent on the capacity and the willingness of staff, on laboratory capacity, which can sometimes be heterogeneous within the hospitals and over the time, depending on the turnover of the staff and the availability of consumables in country. The TSARA project can be implemented only in a facility where laboratory services are functional, robust and where bacterial cultures and AST are performed routinely. In addition, patient treatment could be influenced by a delay in obtaining the culture results. In Madagascar, as well as many LMICs, it is common to use diagnostic microbiology testing after treatment failure to improve on broad-spectrum antibiotics,<sup>19</sup> which also overestimates local AMR rates. Negative perception of the laboratory capacity and associated costs could explain the unwillingness to perform microbiology testing by the clinicians.

No clear standard definition of multidrug-resistant bacteria has been set up by Malagasy health authorities, which results in difficulties in the data interpretation and comparison. Data collection currently relies on paper-based data capture, where no electronic medical records currently exist in the facilities. The quality of data may be another obstacle to getting validated results and there might be exposed to intersite variability. Clinical data and follow-up data could also be subject to a substantial proportion of missing data, as these are harder to retrieve than microbiological data. Finally, the investigator may have a lack of motivation to collect the data as it could be perceived as added work with a limited incentive or reward.

### Opportunities

The culture to collect of laboratory and clinical data is a serious challenge in LMICs. In 2021, the Mériex Foundation implemented the Lab Book 3.0,<sup>20</sup> a Laboratory Information System which helps to computerise clinical laboratory data, in all the RESAMAD laboratories. This has both improved data collection and ensures data quality.

Additionally, the use of information and technology through a digital tool could be the next step for TSARA. It would encourage a timely reporting of AMR and clinical data ensuring the correct patient treatment. Thus, it may incentivise scientific societies to adjust national antibiotic guidelines according to the local resistance patterns and

hence support prescribers to make better, more informed clinical decisions and antibiotic prescriptions. Given the expansion of e-Health and connected devices, we imagine this tool to be integrated in a prescription assistance device on a mobile application as a future solution to combat AMR. Presenting the clinician with the antibiotic therapy recommendation associated with the WHO AWaRe classification has already shown its deployment in the fight against AMR.<sup>6</sup>

Furthermore, starting from January 2022, a change in the patient payment has occurred where any patient admitted to a Malagasy hospital with a life-threatening disease has received all the initial hospital care at no cost. Leadership and financial commitment from local health authorities has been invaluable (ie, direction of epidemiological surveillance and response of the Ministry of Health), and is key to the sustainability of the project and its expansion across the country.

Thanks to TSARA, significant progress should be made in AMR surveillance and antimicrobial stewardship in Madagascar. This project will also participate in supporting the implementation of the national action plan on AMR in Madagascar. Assessing the impact and the efficiency of this project that is, monitoring antibiotic prescriptions and checking their compliance with recommendations still need to be explored as clinicians' behaviours also drive AMR. Despite some challenges, future opportunities are encouraging for TSARA but rely on financial investment and strong leadership from health authorities to warrant the added value, the sustainability and the potential expansion of this project.

#### Author affiliations

<sup>1</sup>Service Hygiène et Épidémiologie, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

<sup>2</sup>Public Health, Epidemiology & Evolutionary Ecology of Infectious Diseases (PHE3ID) team, Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), Inserm U1111, CNRS UMR5308, ENS de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

<sup>3</sup>Direction des Opérations Internationales, Fondation Mérieux, Lyon, France

<sup>4</sup>Service de Biologie, Hôpital Befelatanana, Antananarivo, Madagascar

<sup>5</sup>Département de Santé Publique, Faculté de Médecine de l'Université d'Antananarivo, Antananarivo, Madagascar

<sup>6</sup>Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Befelatanana, Antananarivo, Madagascar

<sup>7</sup>Centre for Neonatal and Paediatric Infection, St. George's, University of London, London, UK

**Twitter** Catrin E Moore @catmoore\_1

**Acknowledgements** The authors thank all the biologists, namely Dr Christian Rafalimanana, Dr Lalaina Rahajamanana, Dr Zakasoa Ravaoaraisaina, Dr Tiana Andry Razafinikasa, Dr Lalaina Raelina, Dr Ainamalala Catherine Razafindrakoto, Dr Solotiana Rivo Rakotomalala, Dr Jocia Fenomanana, Dr Emjile Ravelomandranto, Dr Irène Rakotoniaina and the local investigators of the RESAMAD network for their participation in the TSARA project. The authors are very thankful for Luciana Rakotoarisoa and Johannie Rakotoniaina for their support in the implementation of the project locally.

**Contributors** CE, MRaad, F-XB, LR, MRaberahona, SR, MRandria designed the study. CE and MRaad drafted the manuscript. CE, SR, AHR, VA and LR participated in the acquisition of data. CE, MRaad, SR, AHR, VA, MRaberahona, CEM, MRandria, LR, PV, F-XB have revised and approved the final version of the manuscript.

**Funding** The TSARA project has received funding from: Fondation Mérieux. PFIZER ISID Research Grant n°63019455.

**Map disclaimer** The inclusion of any map (including the depiction of any boundaries therein), or of any geographic or locational reference, does not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of BMJ concerning the legal status of any country, territory, jurisdiction or area or of its authorities. Any such expression remains solely that of the relevant source and is not endorsed by BMJ. Maps are provided without any warranty of any kind, either express or implied.

**Competing interests** None declared.

**Patient and public involvement** Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

**Patient consent for publication** Not applicable.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Supplemental material** This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

#### ORCID iDs

Christelle Elias <http://orcid.org/0000-0002-6962-161X>

Mihaja Raberahona <http://orcid.org/0000-0001-8857-5834>

#### REFERENCES

- O'Neill J, Davies S, Rex J, et al. *Review on Antimicrobial Resistance, Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. London, UK: Wellcome Trust and UK Government, 2016.
- Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 2022;399:629–55.
- WHO global action plan for AMR. World Health Organization; 2015.
- Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:20–5.
- Tebano G, Li G, Beovic B, et al. Essential and forgotten antibiotics: an inventory in Low- and middle-income countries. *Int J Antimicrob Agents* 2019;54:273–82.
- Budd E, Cramp E, Sharland M, et al. Adaptation of the WHO essential medicines list for national antibiotic stewardship policy in England: being aware. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:3384–9.
- Mendelson M, Morris AM, Thursky K, et al. How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. *Clin Microbiol Infect*; 2019. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X19304483>
- Elias C, Moja L, Mertz D, et al. Guideline recommendations and antimicrobial resistance: the need for a change. *BMJ Open* 2017;7:e016264.
- Cox JA, Vlieghe E, Mendelson M, et al. Antibiotic stewardship in Low- and middle-income countries: the same but different. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:812–8.
- World Bank country classification. n.d. Available: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
- Fondation Mérieux. n.d. Available: <https://www.fondation-merieux.org/en/who-we-are/>
- Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. Antimicrobial stewardship: how the Microbiology laboratory can right the ship. *Clin Microbiol Rev* 2017;30:381–407.
- Protocol for enhanced isolate-level antimicrobial resistance surveillance in the Americas. primary phase: bloodstream infections. Pan American Health Organization; 2021. Available: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53275>



- 14 Plan D'Action national pour Combattre La Résistance aux Antimicrobiens 2019-2023. n.d. Available: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-spc-npm/nap-library/madagascar\\_2019\\_2023.pdf?sfvrsn=cf290d1c\\_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-spc-npm/nap-library/madagascar_2019_2023.pdf?sfvrsn=cf290d1c_1&download=true)
- 15 GRAM protocol. n.d. Available: <https://www.tropicalmedicine.ox.ac.uk/gram/research/global-burden-of-bacterial-antimicrobial-resistance/>
- 16 Resamad. 2023. Available: <https://www.fondation-merieux.org/projets/resamad/>
- 17 Schnall J, Rajkhowa A, Ikuta K, *et al.* Surveillance and monitoring of antimicrobial resistance: limitations and lessons from the GRAM project. *BMC Med* 2019;17.
- 18 Tacconelli E, Cataldo MA, Paul M, *et al.* STROBE-AMS: recommendations to Optimise reporting of Epidemiological studies on antimicrobial resistance and informing improvement in antimicrobial stewardship. *BMJ Open* 2016;6:e010134.
- 19 Krockow EM, Colman AM, Chattoe-Brown E, *et al.* Balancing the risks to individual and society: a systematic review and synthesis of qualitative research on antibiotic prescribing behaviour in hospitals. *J Hosp Infect* 2019;101:428–39.
- 20 Lab book. n.d. Available: <https://www.lab-book.org/>
- 21 Randriatsarafara FM, Ralamboson J, Rakotoarivelo R, *et al.* Consommation D'Antibiotiques au centre Hospitalier Universitaire D'Antananarivo: Prévalence et Défis Stratégiques. *Santé Publique* 2015;Vol. 27:249–55.

## Supplementary material 1. TSARA microbiological questionnaire

Question	Name of the variable	Type of data	Format	Description
Hospital where the sample was taken	id_hosp	Single choice list	CHUJRB, CHUJRA, CHUMET, CHRR ANTSIRABE, CHU ANOSIALA, CHU MORAFENO, CHU PZAGA, CHU FIANARANTSOA, CHRR AMBOHIMIANDRA, CHU TULEAR	Hospital where the bacteriological sample was taken (hospital of inclusion)
Patient identification number	id_pat	Numeric	-----	Patient's inclusion number
Date of collection	dt_pvt	Date	DD/MM/YYYY HH:MM	Date of collection
Date of receipt of the sample in the laboratory	dt_rec_pvt	Date	DD/MM/YYYY HH:MM	Date of receipt of the sample in the laboratory
Date of bacteriological CR	dt_cr_pvt	Date	DD/MM/YYYY HH:MM	Date of delivery of the result to the patient or prescribing physician
Type of sampling	pvt_type	Single choice list	Blood culture, Intravascular device, Ascites fluid, Cerebrospinal fluid, Joint fluid, Respiratory specimen, Deep tissue specimen, Genital specimen, Urine, Neonatal specimen and placenta, Superficial pus, Deep tissue specimen, Stool culture (not screening), Other specimen, Unknown	Type of sampling performed
Positive culture	culture	Single choice list	Yes/No	Identification of a microorganism on the culture
If yes, identified pathogen	bact	Single choice list	List of bacteria	Identification of the micro-organism on the sample
Nalidixic acid	nalidixic_acid	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
Fusidic acid	fusidic_acid	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
Amikacin	amikacin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
Amoxicillin	amoxicillin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
Amoxicillin-clavulanic acid	amoxicillin_clav	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
Ampicillin	ampicillin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
Ampicillin-Sulbactam	ampicillin_sulbactam	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
Azithromycin	azithromycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
Aztreonam	aztreonam	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested

<b>Cefadroxil</b>	cefadroxil	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Cefalexin</b>	cefalexin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Cefalotin</b>	cefalotin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Cefamandole</b>	cefamandole	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Cefazolin</b>	cefazolin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Cefepime</b>	cefepime	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Cefixime</b>	cefixime	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Cefotaxime</b>	cefotaxime	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Cefoxitin</b>	cefoxitin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Cefpodoxime</b>	cefpodoxime	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Ceftazidime</b>	ceftazidime	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Ceftriaxone</b>	ceftriaxone	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Cefuroxime</b>	cefuroxime	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Chloramphenicol</b>	chloramphenicol	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Chlortetracycline</b>	chlortetracycline	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Ciprofloxacin</b>	ciprofloxacin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Clarithromycin</b>	clarithromycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Clindamycin</b>	clindamycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Cloxacillin</b>	cloxacillin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Colistin</b>	colistin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Daptomycin</b>	daptomycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Doxycycline</b>	doxycycline	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Ertapeneme</b>	ertapeneme	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Erythromycin</b>	erythromycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Fosfomicin</b>	fosfomicin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Gentamicin</b>	gentamicin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Imipeneme</b>	imipeneme	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Josamycin</b>	josamycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Levofloxacin</b>	levofloxacin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested

<b>Lincomycin</b>	lincomycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Linezolid</b>	linezolid	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Meropenem</b>	meropenem	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Metronidazole</b>	metronidazole	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Midecamycin</b>	midecamycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Minocycline</b>	minocycline	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Moxifloxacin</b>	moxifloxacin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Neomycin</b>	neomycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Netilmycin</b>	netilmycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Nifuroxazide</b>	nifuroxazide	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Nitrofurantoin</b>	nitrofurantoin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Norfloxacin</b>	norfloxacin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Ofloxacin</b>	ofloxacin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Oxacillin</b>	oxacillin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Pefloxacin</b>	pefloxacin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Piperacillin</b>	piperacillin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Piperacillin-Tazobactam</b>	piperacillin_tazo	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Pivmecillinam</b>	pivmecillinam	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Polymyxin</b>	polymyxin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Pristinamycin</b>	pristinamycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Rifampicin</b>	rifampin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Spectinomycin</b>	spectinomycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Streptomycin</b>	streptomycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Sulfamethoxazole</b>	sulfamethoxazole	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Tedizolid</b>	tedizolid	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Teicoplanin</b>	teicoplanin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Telithromycin</b>	telithromycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Temocillin</b>	temocillin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Ticarcillin</b>	ticarcillin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested

<b>Ticarcillin-clavulanic acid</b>	ticarcillin_clav	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Tigecycline</b>	tigecycline	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Tobramycin</b>	tobramycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested
<b>Vancomycin</b>	vancomycin	Single choice list	S, I, R, NOT TESTED	Sensitivity or resistance of the antibiotic tested

## Supplementary material 2. TSARA Clinical Questionnaire

Question	Name of the variable	Type of data	Format	Description
<b>Date of visit in the room</b>	dt_visit	Date	DD/MM/YYYY	Date of patient/clinician visit to clinical service
<b>Gender</b>	gender	Unique choice	Male, Female	Sex of the patient
<b>Date of birth</b>	dt_naiss	Date	DD/MM/YYYY	Patient's date of birth
<b>Age</b>	age	Numeric	---	Age of patient at hospital admission in years
<b>Size</b>	size	Numeric	---	Patient height (cm) at admission
<b>Weight</b>	weight	Numeric	---	Patient weight (kg) at admission
<b>Status at birth</b>	status_naiss	Single choice list	Premature, Born at term	Premature status at the birth of the child
<b>Patient's residence</b>	place_resid	Single choice list	Urban, Rural	Patient's primary place of residence on admission
<b>Patient's region of residence</b>	reg_resid	Text	-----	Patient's primary area of residence on admission
<b>Date of admission to hospital</b>	dt_adm_hosp	Date	DD/MM/YYYY	Date of hospital entry (TSARA participant)
<b>Patient's origin</b>	from	Single choice list	Home, Transfer to another hospital, Unknown	Patient's origin before admission to hospital
<b>Diagnosis at admission</b>	diag_adm	Single choice list	Infectious, Non-infectious, Unknown	Patient diagnosis on admission to hospital
<b>Type of service</b>	type_service	Single choice list	Medicine, Surgery, Intensive Care, Gyneco-Obstetrics, Pediatrics, Other	Type of service where the sample was taken
<b>Respiratory rate (beats per minute)</b>	freq_resp	Numeric	---	Patient's respiratory rate on admission
<b>Heart rate (beats per minute)</b>	freq_card	Numeric	---	Patient's heart rate on admission
<b>Systolic blood pressure (mmHg)</b>	pa_sys	Numeric	---	Systolic blood pressure on admission
<b>Disorder of consciousness</b>	awareness	Single choice list	Yes/No	Presence of disturbed consciousness at admission
<b>Peripheral venous access</b>	vvp	Single choice list	Yes/No	Placement of a PVV between admission and collection
<b>Central venous access</b>	vvc	Single choice list	Yes/No	Placement of a CVC between admission and

				collection
<b>Urinary catheterization</b>	probe_uro	Single choice list	Yes/No	Placement of a urinary catheter between admission and sampling
<b>Oro-tracheal intubation</b>	intubation	Single choice list	Yes/No	Intubation performed between admission and collection
<b>Reason for collection</b>	motif_pvt	Multiple choice list	List of reason for samples	Reason for collection
<b>Date of onset of symptoms</b>	dt_sympt	Date	DD/MM/YYYY	Date of onset of the first symptoms for which the sample was taken
<b>Antibiotic history within 3 months prior to admission</b>	atcd_atb	Single choice list	Yes/No	Use of ATB within 3 months of hospital admission
<b>If yes, specify ATBs</b>	type_atcd_atb	Multiple choice list	List of antibiotics	If yes, specify the type of ATB
<b>Antibiotic therapy during the stay before sampling</b>	atb_hosp	Single choice list	Yes/No	Antibiotic treatment prescribed between admission to hospital and sampling
<b>If yes, specify ATBs</b>	type_atb_hosp	Multiple choice list	List of antibiotics	If yes, specify the type of ATB
<b>Antibiotic therapy after receiving the antibiogram</b>	atb_post_atbg	Single choice list	Yes/No	Antibiotic treatment prescribed after receiving the antibiogram
<b>If yes, specify ATBs</b>	type_atb_post_atbg	Multiple choice list	List of antibiotics	If yes, specify the type of ATB
<b>History of hospitalization in the 6 months preceding the hospitalization</b>	atcd_hosp	Single choice list	Yes/No	History of hospitalization in the 6 months preceding the hospitalization
<b>History of surgery in the 6 months preceding hospitalization</b>	atcd_chir	Single choice list	Yes/No	History of surgery in the 6 months preceding hospitalization
<b>Comorbidities</b>	comorbidities	Multiple choice list	List of comorbidities	Presence of clinical comorbidities at admission
<b>Other comorbidities</b>	other_comorbidity	Free text		Other comorbidities

Supplementary material 3. TSARA III follow-up questionnaire

Question	Name of the variable	Type of data	Format	Description
<b>Date of discharge from hospital</b>	dt_end_hosp	Date	DD/MM/YYYY	End date of hospital stay or date of death if the patient has deceased.
<b>Exit diagnosis</b>	diag_hosp	Single choice list	List of diagnosis	
<b>Patient status at discharge</b>	hosp_output	Single choice list	Return home, Deceased, Transfer to another hospital	Patient status at the end of the hospital stay

## Supplementary material 4. Description of facilities included in the TSARA project

	CHU <sup>a</sup> Joseph Ravoahangy Andrianavalona (JRA)	CHU Joseph Raseta Befalatanana (JRB)	CHU Mère-Enfant Tsaralalana (MET)	CHU Ambohimandra	CHU Anosiata	CHRR <sup>b</sup> Antsirabe	CHU Andrianjato	CHU Pzaga	CHU Morafeno	CHU Toliary
City	Antananarivo	Antananarivo	Antananarivo	Antananarivo	Anosiata	Antsirabe	Fianarantsoa	Mahajanga	Toamasina	Toliary
Type of hospital <sup>c</sup>	Tertiary	Tertiary	Tertiary	Tertiary	Tertiary	Secondary	Tertiary	Tertiary	Tertiary	Tertiary
University/Regional hospital	Teaching	Teaching	Teaching	Teaching	Teaching	Regional	Teaching	Teaching	Teaching	Teaching
Hospital size (number of beds)	595 beds	450 beds	200 beds	44 beds	180 beds	70 beds	120 beds	303 beds	120 beds	40 beds
Hospital ownership	Public	Public	Public	Public	Public	Public	Public	Public	Public	Public
Type of population	Adult	Adult	Pediatrics	Adult & Pediatrics	Adult	Adult	Adult	Adult	Adult	Adult
Presence of ICU <sup>d</sup>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Strengthened bacteriology laboratory	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Diagnostic AST <sup>e</sup> method	Disk diffusion (EUCAST v. 2021)	Disk diffusion (EUCAST v. 2021)	Disk diffusion (EUCAST v. 2021)	Disk diffusion (EUCAST v. 2021)	Disk diffusion (EUCAST v. 2021)	Disk diffusion (EUCAST v. 2021)	Disk diffusion (EUCAST v. 2021)	Disk diffusion (EUCAST v. 2021)	Disk diffusion (EUCAST v. 2021)	Disk diffusion (EUCAST v. 2021)
Local guidelines on the use of antibiotics in place	None	None	None	None	None	None	None	None	None	None

<sup>a</sup>CHU : Centre hospitalier Universitaire (Teaching hospital)

<sup>b</sup>CHRR : Centre Hospitalier de Référence régionale (Regional hospital)

<sup>c</sup>[https://www.who.int/publications/item/WHO-EMP-IAU-2018\\_01](https://www.who.int/publications/item/WHO-EMP-IAU-2018_01)

<sup>d</sup>ICU : Intensive Care Unit

<sup>e</sup>AST : Antibiotic susceptibility testing

RESEARCH

Open Access



# Antibiotic prescribing practices and antibiotic use quality indicators in Luang Prabang, Lao PDR: a point prevalence survey in a tertiary care hospital

Christelle Elias<sup>1,2,11\*</sup>, Nay Thi Ha<sup>3\*</sup>, Onanong Sengvilaipaserth<sup>3</sup>, Athip Phaychith<sup>3</sup>, Vilada Chansamouth<sup>4,5,6</sup>, Valy Phongsavath<sup>7</sup>, Bounxou Keohavong<sup>8</sup>, Khamsay Detleuxay<sup>9</sup>, Phaylinh Maniphonh<sup>7</sup>, Thongphout Soukhaseum<sup>7</sup>, Philippe Vanhems<sup>1,2</sup> and François-Xavier Babin<sup>10</sup>

## Abstract

**Context** The increase and global dissemination of antibiotic resistance limit the use of antibiotics to prevent and treat infections. Implementing antibiotic stewardship programs guided by local data on prescription profiles is a useful strategy to reduce the burden of antibiotic resistance. The aim was to determine the prevalence of antibiotic use and guideline compliance at Luang Prabang provincial hospital, Lao PDR.

**Methods** A point prevalence survey of antibiotics was conducted among hospitalized patients admitted to Luang Prabang hospital (204 beds) in Lao PDR on May 25, 2023. All patients presenting at 8:00 AM were eligible. Sociodemographic data, indications for antibiotic use, and antibiotic prescriptions were collected from medical records using a paper-based questionnaire and entered into an electronic platform following WHO methodology. The prevalence of antibiotic use was determined.

**Results** Out of the 102 patients included, 60(58.8%) were undergoing antibiotic treatment, of which 33(55.0%) received combination therapy, and 7(10.5%) had two indications for antibiotic use. The highest prevalence was in the surgical ward (14/15, 93%) followed by general paediatrics (18/27, 67%). Out of the 100 antibiotic prescriptions, 47(47%) were for community-acquired infections, 26(26%) for surgical prophylaxis, 13(13%) for hospital-acquired infections and 5(5%) for medical prophylaxis. Twenty(20%) antibiotics were prescribed for obstetrics and gynaecology prophylaxis, 17(17%) for intra-abdominal infections, and 10(10.0%) for pneumonia treatment as well as bone, and joint infections. The main antibiotics prescribed were ceftriaxone 36(34.6%), metronidazole 18(17.3%), ampicillin 8(7.7%), and gentamicin 8(7.7%). Only 2(3%) samples were sent to the laboratory, one of which showed a positive culture for *Escherichia coli* Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase. According to the WHO Access Watch and Reserve classification,

\*Correspondence:

Christelle Elias

[christelle.elias@chu-lyon.fr](mailto:christelle.elias@chu-lyon.fr)

Nay Thi Ha

[naythiha@fondation-merieux.org](mailto:naythiha@fondation-merieux.org)

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



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

55 (52.9%) molecules belonged to the Access category, 47 (49.1%) to the Watch category, and none to the Reserve category. Only 14.9% of antibiotic prescriptions were fully compliant with current guidelines.

**Conclusion** This study indicated a significant prevalence of antibiotic use and a very low compliance with guidelines at Luang Prabang provincial hospital, Lao PDR. This highlights an urgent need for comprehensive strategies at all levels to optimize antibiotic use in hospitals, emphasizing diagnostic improvements, and continued research to address the factors driving this excessive antibiotic usage and improve adherence to guidelines.

**Keywords** Antibiotic, Antibiotic stewardship, Guidelines, LMICs, Antibiotic resistance

## Introduction

Antimicrobial resistance (AMR) stands as one of the most pressing global health concerns of our time. This phenomenon occurs when bacteria, parasites, viruses, or fungi are exposed to antimicrobial substances but remain resilient, rendering these medicines ineffective. It is a natural adaptive process for organisms, allowing them to change and evolve. However, the alarming reality is that existing resistance patterns are not only persisting but also proliferating, while new patterns continue to emerge worldwide [1]. The menace of multidrug-resistant infections intensifies the challenges. Patients affected by these resistant bacteria face poorer clinical outcomes and an elevated risk of death [1]. Moreover, they consume a disproportionate share of healthcare resources compared to patients battling non-resistant strains of the same bacteria. Beyond the immediate health implications, AMR carries significant economic burdens [2]. In cases where infections resist first-line drugs, costlier therapies become necessary, often involving extended hospital stays and prolonged treatments. This not only escalates healthcare expenses but also contributes substantially to the economic strain caused by diseases. Understanding the complexity of AMR reveals a web of interconnected causes. Over-prescribing and over-dispensing of antimicrobial drugs by healthcare professionals, non-compliance with treatment regimens, the prevalence of low-quality medicines, incorrect prescriptions, and poor infection prevention and control practices in healthcare facilities are all contributing factors. AMR is not a challenge with a single root cause; rather, it thrives due to a combination of inappropriate antimicrobial use, lack of effective surveillance systems, insufficient infection prevention and control measures, and a paucity of accessible, affordable, and rapid diagnostic tests. In response to this growing crisis, the World Health Organization (WHO) took a pivotal step by formulating the Global Action Plan (GAP) in 2015 [3]. The primary objective of the GAP is to ensure the prolonged efficacy of infectious disease treatment and prevention through the responsible use of quality-assured medicines. A critical facet of combating AMR lies in optimizing the use of antimicrobial agents, particularly antibiotics. Antibiotics encompass a wide array of subclasses and substances, each with its spectrum of

activity. They often target a range of pathogens, and bacteria can develop diverse resistance mechanisms against them. In essence, the inappropriate use of antibiotics is widespread, especially in low and middle-income countries (LMICs) where data on antibiotic consumption and use are scant. To address this information gap and inform effective policies, the WHO advocates for harmonized data collection and robust monitoring systems. Hospitals, with their diverse patient populations and high antibiotic usage, serve as invaluable settings for understanding antibiotic prescribing patterns. The concentration of patients needing antibiotics not only provides insights into prescription trends but also facilitates the implementation of targeted interventions to optimize antibiotic use. However, continuous data collection is a resource-intensive task, leading to the exploration of complementary surveillance methods such as point prevalence surveys (PPS) [4]. PPS, successfully employed in hospitals across the world, offer a snapshot of antibiotic use at a specific point in time [4]. The European Union and the United States have conducted regional surveys using this methodology. The WHO has endeavoured to develop a similar methodology tailored to the resources available in low and middle-income countries while ensuring comparability with data from high-income countries (HICs) [4]. This approach encourages standardization, allowing for meaningful comparisons of antibiotic use across various parameters, including time, hospitals, districts, countries, and regions. Research conducted in Western Pacific countries by the WHO, including Malaysia, Japan, China, and Vietnam, has revealed varying levels of antimicrobial usage in hospitals, ranging from 28.5 to 67.4% [5–8]. Encouraging appropriate antibiotic use across human, animal, and environmental sectors through coordinated activities within a One-health approach includes the initiation of antibiotic stewardship programs (ASPs) in healthcare settings [9, 10], with ASPs described as a coherent set of activities promoting the responsible use of antimicrobials [11]. Evaluating the quality of antibiotic prescribing patterns using PPS is a starting point for further improvements within ASPs.

The implementation of these PPS aligns seamlessly with national strategies, exemplified by the Lao People's Democratic Republic (PDR) National Action Plan for

AMR 2019–2023 and fits into the strategic objective 4, Action 4.2 [12]. By conducting these surveys, countries not only gather essential baseline data but also lay the foundation for tailored interventions and therefore improve local antibiotic prescription practices. These surveys can be periodically repeated, enabling countries to track progress, assess the impact of interventions, and ensure the effectiveness of their strategies. Indeed, Chansamouth et al. conducted repeated surveys over a 4-year period in Lao PDR, indicating a high prevalence of antibiotic use exceeding in majority 65% and proportions of compliance with guidelines below 30% [13].

In comparison with other healthcare facilities in Lao PDR [13], no estimation of the use of antibiotics has been done in Luang Prabang provincial hospitals. This study extends upon the previous survey rounds by performing a PPS at Luang Prabang provincial hospital, a tertiary care hospital located in the northern region of Lao PDR, as a component of a broader ASP, with the aim of establishing foundational data on all core variables outlined in the WHO PPS methodology [4]. The goal was to inform potential quality improvement initiatives that could be implemented in Luang Prabang and other hospitals across Lao PDR to improve antibiotic prescription practices. This dataset can be used as a foundation for developing and refining facility-specific antibiotic policies and provide basis for progress.

## Methods

### Study design and setting

A cross-sectional study using the WHO PPS protocol [4] on antibiotic use was conducted on May 25, 2023 in the provincial hospital of Luang Prabang, Lao PDR, a 204-bed tertiary teaching hospital. This hospital is an acute care hospital located in the suburban area of the city of Luang Prabang (population 70,000 inhabitants), fourth city in Lao PDR in the Luang Prabang province (467 000 population in 2020). The provincial hospital of Luang Prabang encompasses an adult hospital (150 beds), as well as a 54-bed paediatric hospital (age limit 15 years old) and is equipped with one Intensive Care Unit, one infectious diseases ward, one surgical ward, one gynaecology and obstetrics ward, one internal medicine, one paediatrics and one neonatal unit with a pharmacy and a laboratory. In 2023, 10 232 patients were admitted amounting to 40 011 patient bed days. As described in the WHO protocol, we only included inpatient wards in this survey and we excluded emergency departments and day surgery wards. Data were collected for inpatients admitted to all hospital wards and present at 8.00 a.m. on the day of the survey (denominator). Detailed patient and antibiotic information was collected for patients who received an antibiotic at 8:00 a.m. on the day of the PPS (numerator).

### Data collection

Six auditors (three local physicians, two epidemiologists, one microbiologist) conducted this one-day survey, during which all included wards had to be audited once. The auditors were trained on the methodology and data collection prior to the start of the survey. Three forms were completed where the first one gathered hospital-level data, the second collected ward-level data such as the total number of inpatients and the last collected patient-level data. Data for the hospital-level characteristics and hospital questionnaire were obtained from the hospital management department. Ward-level data were obtained from each visited ward. For each patient who was prescribed and received at least one antibiotic at 8:00 a.m. on the day of the PPS, we gathered data including baseline patient characteristics (age, gender, date of admission, surgery since admission and presence of invasive devices), the prescribed antibiotics, their diagnosis according to a predefined list, and whether it concerned treatment for a community-acquired infection (CAI) or healthcare-associated infection (HAI) or prophylactic prescribing (for both medical or surgical prophylaxis). Medical prophylaxis included prevention of opportunistic infections in immunocompromised patients (e.g. HIV/AIDS patients), prevention of bacterial infections in patients with late-stage cirrhosis, upper gastrointestinal bleeding, and acute necrotizing pancreatitis. The nature and duration of antibiotic prophylaxis and curative antibiotic therapy were also collected. A microbiology form was also completed in case a sample was sent to the laboratory for bacterial confirmation and Antimicrobial Susceptibility Testing (AST) results. The WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system (2022 version) [14] was used to classify the antibiotics as well as the Access, Watch and Reserve (AWaRe) classification developed by WHO [15, 16]. The survey team collected from the medical records. Data were recorded in a paper-based worksheet prior to entering them into an online-based application provided by WHO (<https://amc-survey.voozahoo.net/amcsrv/>) for anonymised data entry.

### Antibiotic use quality indicators

Quality indicators for antibiotic use encompass adherence to guidelines. In this study, Lao antimicrobial prescribing guidelines were used to assess guideline compliance in both adult and children [17, 18]. The definition of compliance was adapted from Willemssen et al. [19] and was evaluated based on: (i) the diagnosis of an infection, (ii) whether prophylaxis was indicated, (iii) whether an antibiotic was warranted based on the diagnosis (iv) the type of population (adult vs. paediatrics). Multiple antibiotics started on the same day for the same indication were considered combination therapy. Compliance

to guidelines was categorized into three levels: full compliance, indicating the appropriate selection of antibiotics for an infection or prophylaxis; partial compliance, signifying at least one appropriate antibiotic choice in cases of combination therapy; and non-compliance, encompassing the administration of unnecessary antibiotics or deviations from national guidelines.

#### Data analysis

This study served as a baseline exploratory analysis, aiming to generate hypotheses for future quality improvement initiatives on antibiotic use, given the limited number of patients included in the dataset. The prevalence rate of antibiotic use was defined as the proportion of total inpatients who were receiving antibiotics on the survey date divided by the total number of patient hospitalized at 8.00 a.m. We analysed the most commonly prescribed antibiotics and the reasons for use, categorized by ward type, indication for antibiotic use and diagnosis. Categorical variables were displayed as proportions. Descriptive and univariate statistical analyses were performed using Stata version 18.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA). Univariate analyses were performed using the Chi-squared test or Fisher's exact test for qualitative variables, and the Student's *t* test or the Mann-Whitney test (depending on the nature of the variable or the size of the sample) for quantitative variables. Odds-ratio with 95% confidence intervals were estimated. No multivariate analysis was performed due to the exploratory nature of this survey and the small sample size. A significance level of less than 0.05 is considered associated.

#### Results

On May 25, 2023, a total of 102 patients were included in the survey with 58 (56.9%) at Luang Prabang adult hospital and 44 (43.1%) at Luang Prabang children's hospital. Antibiotics were prescribed in 60 (58.8%) of the patients with 67 indications for antibiotic treatment. Twenty seven (45.0%) inpatients received one antibiotic, 25 (41.7%) received two antibiotics and 8 (13.3%) received three antibiotics. The highest prevalence of antibiotic use was in the general surgery ward (14/15, 93.3%) followed by the general pediatric ward (18/25, 66.7%). Only two (3%) samples were sent to the bacteriology laboratory, of which one showed a positive bacterial culture for *Escherichia coli* Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL). Figure 1 shows the flow chart of the survey. Table 1 provides baseline characteristics of the data collected in the survey. The sex ratio was equal to 1.08 with a median age of 32.5 years old, Interquartile range (IQR) [27.5–52] in the adult population and 10 years old, IQR [0–15] in the pediatric population. The prevalence of antibiotic use did not differ by gender but differed significantly with

patients who underwent surgery since hospital admission ( $p < 0.001$ ) and by type of ward ( $p = 0.001$ ).

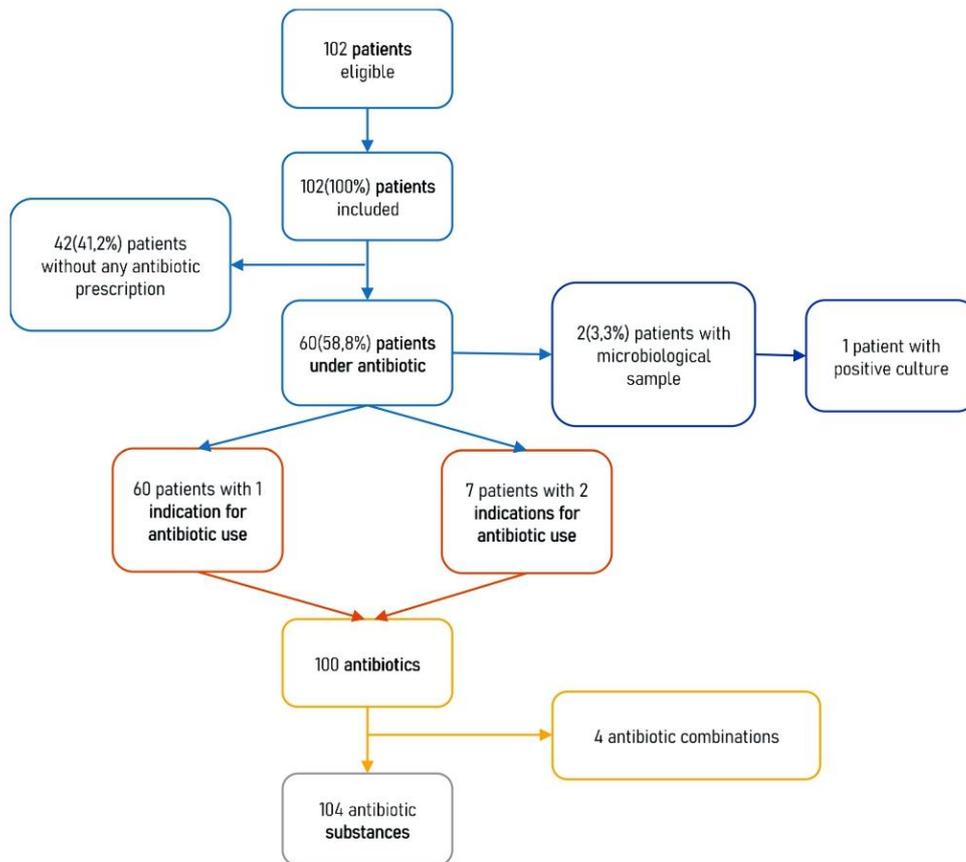
#### Antibiotic use and prescriptions patterns

Table 2 offers insight into the classification of antibiotics prescribed by ATC therapeutic subgroup and chemical subgroup. In total, 100 antibiotics were prescribed of these, third-generation cephalosporins accounted for 41 (41.0%) of all antibiotic prescriptions. The four main antibiotics prescribed at the hospital were respectively ceftriaxone (36, 36.0%), metronidazole (18, 18.0%), ampicillin (8, 8.0%), and gentamicin (8, 8.0%). The prevalence of vancomycin and meropenem use was 4 (4.0%) and 3 (3.0%), respectively. Eighty two (82%) antibiotic prescriptions were administered parenterally. Also, more than one fifth of the molecules were broad-spectrum antibiotics (81, 81.0%). Ceftriaxone was the most prevalent antibiotic prescribed in the gynecology ward, ICU, general medicine and surgery ward. Sulfamethoxazole-trimethoprim was the most prevalent antibiotic prescribed in the infectious diseases ward, as a prophylactic treatment against pneumocystosis and toxoplasmosis for HIV patients. Ampicillin was the most prevalent antibiotic prescribed in neonatology ward. According to the WHO AWaRe classification, 55 (55.0%) molecules belonged to the Access category, 47 (47.0%) to the Watch category, and none to the Reserve category. Out of the 100 prescriptions, 47 (47.0%) were for community-acquired infections, 26 (26.0%) for surgical prophylaxis, 13 (13.0%) for hospital-acquired infections involving mainly clinical sepsis, 5 (38.5%) and 5 (5.0%) for medical prophylaxis. Furthermore, among the total antibiotic prescriptions, 20 (20.0%) were for obstetrics and gynaecology prophylaxis, 17 (17.0%) were for intra-abdominal infections, of which 12 (70.6%) were community-acquired and 10 (10.0%) were for pneumonia treatment as well as bone, and joint infections (Table 3). More than half of the antibiotics (58, 58.0%) were prescribed for the adult population (Supplementary material 1).

Table 4 demonstrates the distribution of antibiotic by ATC Code and duration of antibiotic use in surgical prophylaxis. Cefazolin (ATC Code: J01DB04) was prescribed once, exclusively in septic arthritis. Ceftriaxone (ATC Code: J01DD04) together with Metronidazole (ATC Code: J01XD01) and Gentamicin (ATC Code: J01GB03) were the most commonly prescribed antibiotics in obstetrics and gynaecology surgical prophylaxis with multiple doses administered in more than one day.

#### Antibiotic prescribing quality indicator

Table 5 presents compliance rates with antibiotic prescribing guidelines for different diagnoses in pediatric and adult patients. Sixty one (91.0%) antibiotic prescriptions were assessed and 6 (8.9%) were not due to missing



**Fig. 1** Flow chart of the data collected, Point Prevalence Survey on antibiotic use, Luang Prabang provincial hospital, Lao PDR, 2023

or undefined diagnosis. Overall, 9 (14.8%) antibiotic prescriptions were fully compliant, 10 (16.4%) were partially compliant with guidelines and 42 (68.8%) antibiotic prescriptions were not compliant. Compliance (partial and full) with guidelines had a higher proportion in pediatric wards (36.6%) than in adults wards (25.8%). Antibiotic treatments for central nervous system infections and clinical sepsis were the most compliant antibiotic prescriptions. However, none of antibiotic prescription were compliant in obstetric infections, febrile neutropenia, wound surgical site infections, surgical site infection of bone and joint or Systemic Inflammatory Response Syndrome. The multiple correspondence analysis plot in Fig. 2 illustrated that antibiotic prescriptions for healthcare-associated clinical sepsis in neonatology were the most compliant with guidelines whereas surgical

prophylaxis in the prevention of surgical site infection in the gynecology and obstetrics ward appeared to be no compliant with guidelines. A prescription of ceftriaxone (OR=0.22, IC95%[0.07–0.73],  $p<0.039$ ) and the Watch group of the AWaRe classification (ref : Access group, OR=0.23, IC95%[0.07–0.74],  $p=0.049$ ) were significantly associated with a low compliance with guidelines, compared to an ampicillin prescription which was associated with a significantly higher compliance (OR=9.23, IC95% [1.66–51.46],  $p=0.011$ ) with guidelines.

### Discussion

This study, the first using the WHO PPS methodology in Lao PDR indicated a prevalence of antibiotic use at Luang Prabang provincial hospital of 58.8%, which demonstrated lower results to surveys conducted in other

**Table 1** Description of the data, Point Prevalence Survey on antibiotic use, Luang Prabang provincial hospital, Lao PDR, 2023

Variables	n	%
<b>Number of screened hospital charts</b>	102	(100)
<b>Number of patients with antibiotics</b>	60	(58.8)
<b>Type of ward</b>		
Pediatrics	27	(26.5)
Internal medicine	24	(23.5)
Obstetrics and Gynaecology	21	(20.6)
Surgery	15	(14.7)
Neonatology	11	(10.8)
Intensive Care Unit	2	(2)
Infectious diseases ward	2	(2)
<b>Gender</b>		
Men	53	(52.0)
Women	49	(48.0)
<b>Median age [IQR] in years</b>	28	[15–43]
In the adult population	33	[28–52]
In the pediatric population	10	[0–15]
<b>Age category</b>		
≤ 1 year	15	(14.7)
> 1–5 years	3	(2.9)
> 5–15 years	20	(19.6)
> 15 years	64	(62.7)
<b>Median delay between date of admission and date of survey [IQR] in days</b>	2	[1–5]
<b>History of surgery since hospital admission</b>	21	(20.6)
<b>Invasive devices</b>		
Peripheral vascular catheter	68	(66.7)
Urinary catheter	2	(2.0)
Intubation	1	(1.0)
Central vascular catheter	0	

IQR: Interquartile range

hospitals in Lao PDR where the prevalence was equal to 69.7%, 74.3% and 72.9% in 2020, 2021 and 2022, respectively [20]. However, it's worth noting that the overall prevalence of antibiotic use estimated at Luang Prabang provincial hospital exceeded the one reported in hospitals in high income countries where the prevalence does not reach 50% [21]. The proportion of antibiotic use varied from 37% in East and South Asian countries (29 hospitals) to 42% in nine west and central Asian countries (27 hospitals) [21]. The higher prevalence of antibiotic prescribing observed in this survey, as well as in surveys conducted in other hospitals in LMICs, in comparison to HICs, may be indicative of a greater burden of infectious diseases, more severe illnesses, or less stringent antibiotic prescribing policies.

Less than 15% of antibiotic prescriptions were fully compliant with current recommendations [17, 18], which was half as low as previous estimations in other

healthcare facilities in Lao PDR [13], or to other South-east Asian countries [6, 8]. Such low estimations might be explained by a lack of information about the guidelines, and by limited access to antibiotics in Luang Prabang hospital or by shortages which occurred at the time of the survey of ciprofloxacin, cephalexin and doxycycline which may have hampered the prescription of these drugs, recommended in the guidelines. There is clear evidence that adherence to guideline improves antibiotic use [22]. Better dissemination of the guidelines together with increased awareness, education and policy engagement might also assist prescribers in their clinical decision-making and therefore optimize the use of antibiotics.

Interestingly, this study revealed a higher proportion of antibiotic prescriptions for both medical and surgical prophylaxis compared to several other studies outside Lao PDR [23, 24]. However, this study did not delve into the reasons for antibiotic use for prophylactic purposes, warranting further investigation to determine whether the current proportion of antibiotic use allocated to prophylaxis is appropriate or necessitates intervention. Notably, prescriptions for treating hospital-acquired infections were lower in this study compared to other settings but associated with a better compliance with guidelines. Surprisingly, the majority of antibiotics at Luang Prabang hospitals were administered via the parenteral route. This pattern is consistent with previous estimations [13] and with a 2017 study conducted in Belgian acute care hospitals, where antibiotics were administered parenterally to 64.6% of patients [25]. It is likely that the high proportion of parenteral antibiotic administration at is partly attributed to the frequent use of ceftriaxone, metronidazole, and other parenteral antibiotics for which no equivalent oral formulations are available [26]. This prescribing pattern may also be attributed to the population's belief in the superior efficacy of parenterally administered medicines. However, studies have shown that oral treatments can reduce the risk of hospital-acquired infections and offer both clinical and economic benefits [27]. Nonetheless, regular clinician review of the necessity for parenteral therapy could promote the increased use of oral treatment when appropriate and therefore reduce the burden of AMR.

The widespread use broad-spectrum antibiotics under the Watch category of the WHO AWaRe classification [16] – mainly third-generation cephalosporins – aligns with findings from other antibiotics use surveys conducted in Asian and African countries but contrasts with the higher use of narrow-spectrum penicillins and penicillin-enzyme inhibitor combinations observed in the 2015 Global-PPS [21]. High levels of use of third-generation cephalosporins meaningfully drive the increase in ESBL-producing Enterobacteriaceae, also in Lao PDR [28]. Chansamouth et al. showed that the proportion of

**Table 2** Classification of antibiotics prescribed by Anatomical Therapeutic Chemical classification system therapeutic subgroup and chemical subgroup, Point Prevalence Survey on antibiotic use, Luang Prabang hospital, Lao PDR, 2023

Antibacterial for systemic use	Spectrum	ATC code	AWaRe	Total		GynObs		ICUMix	Med-Gen	MedId	PedGen	PedNeo	Surgery						
				n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
Ceftriaxone	Broad	J01DD04	Watch	36	(36.0)	10	(43.5)	1	(100)	5	(71.4)	1	(25.0)	7	(25.0)	1	(7.1)	11	(47.8)
Metronidazole (IV)	Broad	J01XD01	Access	17	(17.0)	6	(26.1)	0		1	(14.3)	0		1	(3.6)	2	(14.3)	7	(30.4)
Ampicillin	Narrow	J01CA01	Access	8	(8.0)	0		0		0		2	(7.1)	6	(42.9)	0		0	
Gentamicin	Broad	J01GB03	Access	8	(8.0)	5	(21.7)	0		0		0		1	(7.1)	2	(8.7)	0	
Cloxacillin	Narrow	J01CF02	Access	6	(6.0)	0		0		0		6	(21.4)	0		0		0	
Cefotaxime	Broad	J01DD01	Watch	5	(5.0)	0		0		0		1	(3.6)	4	(28.6)	0		0	
Sulfamethoxazole/Trimethoprim	Broad	J01EE01	Access	4	(4.0)	0		0		2	(50.0)	2	(7.1)	0		0		0	
Vancomycin (IV)	Broad	J01XA01	Watch	4	(4.0)	0		0		0		4	(14.3)	0		0		0	
Meropenem	Broad	J01DH02	Watch	3	(3.0)	0		0		0		1	(3.6)	0		2	(8.7)	0	
Doxycycline	Broad	J01AA02	Access	2	(2.0)	1	(4.3)	0		1	(25.0)	0		0		0		0	
Cefalexin	Narrow	J01DB01	Access	2	(2.0)	1	(4.3)	0		0		1	(3.6)	0		0		0	
Amoxicillin	Narrow	J01CA04	Access	1	(1.0)	0		0		0		0		0		1	(4.3)	0	
Phenoxymethylpenicillin	Narrow	J01CE02	Access	1	(1.0)	0		0		0		1	(3.6)	0		0		0	
Cefazolin	Narrow	J01DB04	Access	1	(1.0)	0		0		0		1	(3.6)	0		0		0	
Azithromycin	Broad	J01FA10	Watch	1	(1.0)	0		0		1	(14.3)	0		0		0		0	
Metronidazole (O)	Broad	P01AB01	Access	1	(1.0)	0		0		0		1	(3.6)	0		0		0	
Total				100	(100)	23	(100)	1	(100)	7	(100)	4	(100)	28	(100)	14	(100)	23	(100)

ATC code: Anatomical Therapeutic Chemical classification code; GynObs: Obstetrics and Gynecology ward; ICUMix: Intensive Care Unit; MedGen: Internal Medicine ward; MedId: Infectious Disease ward; PedGen: Paediatrics ward; PedNeo: Neonatology ward; IV: Intravenous route; O: Oral route

**Table 3** Most prevalent diagnoses for antibiotic prescription by hospital, Point Prevalence Survey on antibiotic use, Luang Prabang hospital, Lao PDR, 2023

Diagnosis	Antibiotics		Therapeutic use						Prophylactic use				Other indication for antibiotic use	
	Total		CAI		HAI		MP		SP		n		%	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
OBGY	20	(20.0)	0		0		0		20	(76.9)	0		0	
IA	17	(17.0)	12	(25.5)	3	(23.1)	0		2	(7.7)	0		0	
CSEP	13	(13.0)	7	(14.9)	5	(38.5)	0		0		1		1	(11.1)
PNEU	10	(10.0)	8	(17.0)	0		2	(40.0)	0		0		0	
BJ-O	10	(10.0)	9	(19.1)	0		1	(20.0)	0		0		0	
SST-O	6	(6.0)	2	(4.3)	2	(15.4)	2	(40.0)	0		0		0	
CNS	4	(4.0)	4	(8.5)	0		0		0		0		0	
SST-SSI	4	(4.0)	0		2	(15.4)	0		2	(7.7)	0		0	
UND	4	(4.0)	0		0		0		0		4		4	(44.4)
GI	3	(3.0)	1	(2.1)	0		0		0		2		2	(22.2)
ENT	2	(2.0)	0		1	(7.7)	0		1	(3.8)	0		0	
FN	2	(2.0)	2	(4.3)	0		0		0		0		0	
BJ-SSI	1	(1.0)	0		0		0		1	(3.8)	0		0	
PYE	1	(1.0)	1	(2.1)	0		0		0		0		0	
SIRS	1	(1.0)	1	(2.1)	0		0		0		0		0	
Missing	2	(2.0)	0		0		0		0		2		2	(22.2)
Total	100		47		13		5		26		9		9	

CAI: Community-acquired infection; HAI: Hospital-acquired infection; MP: Medical prophylaxis; SP: Surgical prophylaxis; OBGY: Obstetric or gynaecological infections; IA: Intra-abdominal sepsis, including hepatobiliary; CSEP: Clinical sepsis (suspected bloodstream infection without lab confirmation/results are not available, no blood cultures collected or negative blood culture), excluding febrile neutropenia; PNEU: Pneumonia; BJ-O: Septic arthritis, osteomyelitis, not related to surgery; SST-O: Cellulitis, wound, deep soft tissue not involving bone, not related to surgery; CNS: Infections of the central nervous system; SST-SSI: Surgical site infection involving skin or soft tissue but not bone; UND: Completely undefined; site with no systemic inflammation; GI: Gastrointestinal infections (e.g. salmonellosis, antibiotic-associated diarrhoea); ENT: Infections of ear, nose, throat, larynx and mouth; FN: Febrile neutropenia or other form of manifestation of infection in immunocompromised host (e.g. HIV, chemotherapy, etc.) with no clear anatomical site; BJ-SSI: Septic arthritis, osteomyelitis of surgical site; PYE: Symptomatic upper urinary tract infection (e.g. pyelonephritis); SIRS: Systemic inflammatory response with no clear anatomical site

**Table 4** Distribution of antibiotic by ATC code and duration of antibiotic use in surgical prophylaxis, Point Prevalence Survey on antibiotic use, Luang Prabang hospital, Lao PDR, 2023

Antibacterial for systemic use	ATC Code	Total		BJ-SSI		ENT		IA		OBGY		SST-SSI	
		n	%	One dose		Multiple doses on more than one day		Multiple doses on more than one day		Multiple doses on more than one day		Multiple doses on more than one day	
				n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cefazolin	J01DB04	1	(3.8)	1	(100)								
Ceftriaxone	J01DD04	12	(46.2)			1	(100)	1	(50.0)	9	(45.0)	1	(50.0)
Gentamicine	J01GB03	6	(23.1)							5	(25.0)	1	(50.0)
Metronidazole	J01XD01	7	(26.9)					1	(50.0)	6	(30.0)		
Total		26	(100)	1	(100)	1	(100)	2	(100)	20	(100)	2	(100)

ATC code: Anatomical Therapeutic Chemical classification code; BJ-SSI: Septic arthritis, osteomyelitis of surgical site; ENT: Infections of ear, nose, throat, larynx and mouth; IA: Intra-abdominal sepsis, including hepatobiliary; OBGY: Obstetric or gynaecological infections; SST-SSI: Surgical site infection involving skin or soft tissue but not bone

ESBL-producing *Escherichia coli* among cultured isolates of *E.coli* in blood culture is increasing year on year, going from 7% in 2004 to 35% in 2016 [13]. One reason for the frequent prescription of broad-spectrum antibiotics in this study may be the high prevalence of antibiotic resistance among several key pathogens as well as the availability of these drugs in hospitals. The judicious use of broad-spectrum antibiotics may be supported by an increased utilization of high-quality clinical microbiology laboratory services [29]. These results can be employed collectively to inform empiric therapy guidelines within the hospital and to rationalize the treatment of individual patients [30]. Such guidelines ought to align with the recommendations provided by the WHO essential medicines list, which advocates for the use of antibiotics categorized under the Access group which typically exhibit a narrow spectrum of activity [16, 31].

The 2015 Global-PPS demonstrated that across 53 countries, 37.9% of therapeutic antimicrobial prescribing was based on microbiology results [21]. In contrast, in this survey, we found that less than 5% of prescriptions at Luang Prabang hospital were based on microbiology results highlighting how neglected laboratory services are in this setting. The high prevalence of broad-spectrum therapies may be linked to the limited use of diagnostic services at the hospitals. Therefore, we suggest strengthening clinical microbiology services, encouraging clinicians to utilize them, and preparing, disseminating, and regularly updating guidelines on antibiotic use to inform empiric treatment decisions at each hospital. Clinical practice guidelines have the potential to improve quality of care through improving decision making and antibiotic prescription. These guidelines are particularly important in areas with limited laboratory and specialist capacity [22].

International and national guidelines for surgical prophylaxis recommend the administration of a single dose

of narrow-spectrum antibiotics within the 24-hour pre-operative period [17, 32]. However, surgical prophylaxis at Luang Prabang hospital was often prescribed for durations exceeding one day and frequently involved the use of broad-spectrum antibiotics such as ceftriaxone and metronidazole. Prolonged surgical prophylaxis does not benefit the patient but increases the risk of antibiotic resistance and adverse events, including acute kidney injury and *Clostridioides difficile* infection [33]. We suggest that adopting and implementing surgical prophylaxis guidelines at Luang Prabang provincial hospital represents a vital opportunity to enhance patient safety and control AMR.

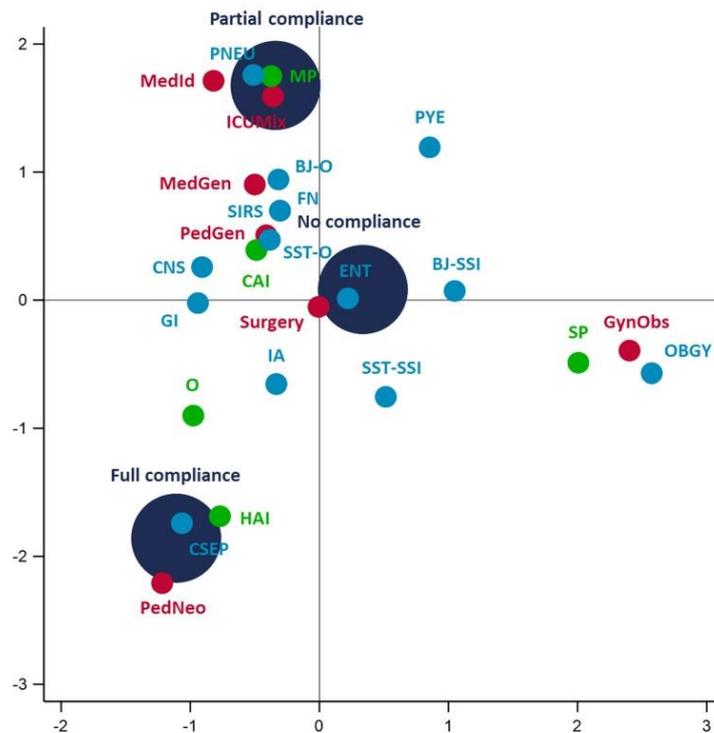
As many LMICs, Lao PDR struggles with implementing strategies to combat AMR, in particular in hospital settings. Antibiotic stewardship activities to promote the rational use of antimicrobials in hospitals remain scarce and to our knowledge no such activity was in place over this survey period in Luang Prabang provincial hospital. Strengthening and empowering hospital drug and therapeutics committees, along with pharmacists, to oversee antibiotic use and propose interventions for adherence to guidelines, would represent a significant step forward.

This study has several limitations. Firstly, due to the cross-sectional design, we collected only antibiotic prescribing data on each ward for a single day, making it difficult to ascertain whether the observed prescribing practices were representative of typical practices. Secondly, we did not measure the severity and acuity of infection, the duration of antibiotic use, or whether clinical staff altered the route of antimicrobial administration over time or adjusted antibiotic prescriptions based on microbiology test results after the ward surveys. Thirdly, guideline compliance was assessed in comparison with national guidelines, as hospital-specific treatment guidelines were not available. Also resistance patterns in Luang Prabang might differ from other healthcare facilities in

**Table 5** Guidelines compliance assessment of antibiotic prescriptions (n=61)

Diagnosis	Pediatrics						Adults						Total							
	None		Partial		Full		None		Partial		Full		None		Partial		Full		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
BJ-O	5	(83.3)	0		1	(16.7)	1	(100)	0		0		6	(85.7)	0		1	(14.3)	7	
BJ-SSI	1	(100)	0		0		0		0		0		1	(100)	0		0		1	
CNS	1	(50.0)	0		1	(50.0)	0		1	(100)	0		1	(33.3)	1	(33.3)	1	(33.3)	3	
CSEP	4	(44.4)	5	(55.6)	0		0		0		0		4	(44.4)	5	(55.6)	0		9	
ENT	1	(100)	0		0		0		0		1	(100)	1	(50.0)	0		1	(50.0)	2	
FN	1	(100)	0		0		0		0		0		1	(100)	0		0		1	
GI	0		1	(100)	0		1	(100)	0		0		1	(50.0)	1	(50.0)	0		2	
IA	0		1	(100)	0		6	(75.0)	2	(25.0)	0		6	(66.7)	3	(33.3)	0		9	
OBGY	0		0		0		9	(100)	0		0		9	(100)	0		0		9	
PNEU	3	(75.0)	0		1	(25.0)	2	(40.0)	0		3	(60.0)	5	(55.6)	0		4	(44.4)	9	
PYE	0		0		0		0		0		1	(100)	0		0		1	(100)	1	
SIRS	1	(100)	0		0		0		0		0		1	(100)	0		0		1	
SST-O	2	(66.7)	0		1	(33.3)	2	(100)	0		0		4	(80.0)	0		1	(20.0)	5	
SST-SSI	0		0		0		2	(100)	0		0		2	(100)	0		0		2	
Total	19	(63.3)	7	(23.3)	4	(13.3)	23	(74.2)	3	(9.7)	5	(16.1)	42	(68.9)	10	(16.4)	9	(14.8)	61	

OBGY: Obstetric or gynaecological infections; IA: Intra-abdominal sepsis, including hepatobiliary; CSEP: Clinical sepsis (suspected bloodstream infection without lab confirmation/results are not available, no blood cultures collected or negative blood culture), excluding febrile neutropenia; PNEU: Pneumonia; BJ-O: Septic arthritis, osteomyelitis, not related to surgery; SST-O: Cellulitis, wound, deep soft tissue not involving bone, not related to surgery; CNS: Infections of the central nervous system; SST-SSI: Surgical site infection involving skin or soft tissue but not bone; UND: Completely undefined; site with no systemic inflammation; GI: Gastrointestinal infections (e.g. salmonellosis, antibiotic-associated diarrhoea); ENT: Infections of ear, nose, throat, larynx and mouth; FN: Febrile neutropenia or other form of manifestation of infection in immunocompromised host (e.g. HIV, chemotherapy, etc.) with no clear anatomical site; BJ-SSI: Septic arthritis, osteomyelitis of surgical site; PYE: Symptomatic upper urinary tract infection (e.g. pyelonephritis); SIRS: Systemic inflammatory response with no clear anatomical site



**Fig. 2** Multiple correspondence analysis coordinate plot of guidelines compliance by indication, diagnosis and type of ward. Obs: Obstetrics and Gynecology ward; ICUmix: Intensive Care Unit; MedGen: Internal Medicine ward; MedId: Infectious Disease ward; PedGen: Paediatrics ward; PedNeo: Neonatology ward; CAI: Community-acquired infection; HAI: Hospital-acquired infection; MP: Medical prophylaxis; SP: Surgical prophylaxis; OBGY: Obstetric or gynaecological Infections; IA: Intra-abdominal sepsis, including hepatobiliary; CSEP: Clinical sepsis (suspected bloodstream infection without lab confirmation/results are not available, no blood cultures collected or negative blood culture), excluding febrile neutropenia; PNEU: Pneumonia; BJ-O: Septic arthritis, osteomyelitis, not related to surgery; SST-O: Cellulitis, wound, deep soft tissue not involving bone, not related to surgery; CNS: Infections of the central nervous system; SST-SSI: Surgical site infection involving skin or soft tissue but not bone; GI: Gastrointestinal infections (e.g. salmonellosis, antibiotic-associated diarrhoea); ENT: Infections of ear, nose, throat, larynx and mouth; FN: Febrile neutropenia or other form of manifestation of infection in immunocompromised host (e.g. HIV, chemotherapy, etc.) with no clear anatomical site; BJ-SSI: Septic arthritis, osteomyelitis of surgical site; PYE: Symptomatic upper urinary tract infection (e.g. pyelonephritis); SIRS: Systemic Inflammatory response with no clear anatomical site

Lao PDR. Adherence to guidelines for antibiotic use was determined solely by the selection of antibiotics, without considering dosage or duration, potentially leading to an overestimation of the appropriateness of antibiotic use. Finally, only mandatory variables of the WHO protocol were collected in this survey.

### Conclusion

This study revealed a prevalent use of antibiotics, particularly broad-spectrum ones with low adherence to guidelines. These findings underscore the importance of raising awareness and providing support for antibiotic stewardship program interventions in the hospital setting. The data collected in our survey can serve as a

foundational reference point for a series of PPSs to track antibiotic prescribing patterns and gauge the impact of ASP interventions over time in Lao PDR. To ensure the effectiveness of ASPs, it is imperative to allocate resources for the review and development of evidence-based antibiotic prescribing guidelines adapted to local resistance patterns. Making standard guidelines available, endorsed by national health authorities, may instill confidence in clinicians regarding best practices, thereby enhancing the accuracy of diagnoses and antibiotic treatments. Additionally, there should be efforts to improve the documentation of antibiotic prescriptions, boost the utilization of microbiology testing, and provide support for microbiological laboratory services. Finally, the

implementation and success of ASP interventions need to be thoroughly evaluated.

### Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09614-4>.

Supplementary Material 1

### Acknowledgements

The authors thank Dr Amo Muller and Dr Martina Escher from the WHO HQ and Dr Yu Lee Park from the WHO Lao office for their support in implementing this survey in Lao PDR. The authors thank Pr Elisabeth Ashley and Dr Tamalee Roberts from Lao-Oxford-Mahosot Hospital Wellcome Trust Research Unit for their input related to this survey. The authors thank Dr Phonevixay Vilaylangsy from the Department of Communicable Diseases and Control of the Ministry of Health of Lao PDR. The authors thank Dr Elodie Dorangeon for her help in the data collection.

### Author contributions

Christelle Elias designed the study, analysed the data and drafted the first version of the manuscript. Christelle Elias, Vilada Chansamouth, Onanong Sengvilaipaserth, Valy Phongsavath and Phaylinh Maniphonh participated in the data collection. Christelle Elias, Nay Thi Ha, Onanong Sengvilaipaserth, Athip Phaychith, Vilada Chansamouth, Valy Phongsavath, Bouxou Keohavong, Khamsay Detleuxay, Phaylinh Maniphone, Thongphout Soukhasem, Philippe Vanhems and François-Xavier Babin read and approved the final version of the manuscript.

### Funding

This work was funded by the Laos Country Grant 2 of the Fleming Fund FF86-492. The funders of this study had no role in the study design, data collection, analysis, interpretation or writing the manuscript.

### Data availability

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request. The datasets were also shared with WHO Headquarters for global analysis.

### Declarations

#### Ethics approval and consent to participate

Ethics approval and informed consent by individual patient were not required for monitoring antibiotic use in Lao PDR, as it was implemented as a routine surveillance activity. No patient identifiable data were collected during the survey, which was conducted with approval from Luang Prabang hospital, the National Ethical Committee for Health Research and the Lao Ministry of Health. In addition, according to the WHO Methodology for Point Prevalence Survey on Antibiotic Use in Hospitals 2018 [4], ethical clearance depends on local and national requirements and is not mandatory because the PPS was designed for public health surveillance purposes. According to the International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans [34], neither an ethical review nor a waiver of consent is needed when study is mandated by national authorities. According to the National Action Plan of Lao PDR 2019–2023 [12], AMR activities were covered by one national policy on prevention and control of infectious diseases (November 2017). Therefore, this survey was not subjected to ethical review or informed consent requirements as per international, national, and local regulations governing ethics and consent to participate.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Competing interests

The authors declare no competing interests.

### Author details

<sup>1</sup>Service d'Hygiène, Epidémiologie, Infectiovigilance et Prévention, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

<sup>2</sup>Équipe Santé Publique, Epidémiologie et Eco-évolution des Maladies Infectieuses (PHE 3 ID), Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), Université de Lyon, Inserm, U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, ENS de Lyon, Lyon, France

<sup>3</sup>Fondation Mérieux, South-East Asia Regional Office, Vientiane, Laos

<sup>4</sup>Microbiology Laboratory, Mahosot Hospital, Vientiane, Laos

<sup>5</sup>Lao-Oxford-Mahosot Hospital-Wellcome Trust Research Unit (LOMWRU), Mahosot Hospital, Vientiane, Laos

<sup>6</sup>Centre for Tropical Medicine and Global Health, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

<sup>7</sup>Luang Prabang Hospital, Luang Prabang, Laos

<sup>8</sup>Food and Drug Administration, Vientiane, Laos

<sup>9</sup>Department of Healthcare and Rehabilitation, Ministry of Health, Vientiane, Laos

<sup>10</sup>Fondation Mérieux, Lyon, France

<sup>11</sup>Groupement Hospitalier Sud, Unité d'Hygiène, Epidémiologie, Prévention - Bâtiment 1 165 Chemin du Grand Revoyet, Pierre Bénite Cedex 69 495, France

Received: 18 March 2024 / Accepted: 15 July 2024

Published online: 13 August 2024

### References

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl*. 2022;399(10325):629–55.
2. Hofer U. The cost of antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(1):3.
3. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2015 [cited 2023 Oct 31]. 28 p. <https://iris.who.int/handle/10665/193736>.
4. WHO Methodology for point prevalence survey on Antibiotic Use in Hospitals [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-EMP-IAU-2018.01>.
5. Limato R, Nelwan EJ, Mudia M, de Brabander J, Gutierrez H, Enty E, et al. A multicentre point prevalence survey of patterns and quality of antibiotic prescribing in Indonesian hospitals. *JAC-Antimicrob Resist*. 2021;3(2):dlab047.
6. Thu TA, Rahman M, Coffin S, Harun-Or-Rashid M, Sakamoto J, Hung NV. Antibiotic use in Vietnamese hospitals: a multicenter point-prevalence study. *Am J Infect Control*. 2012;40(9):840–4.
7. Xie Dshuang, Xiang L, Li, Li R, Hu Q, Luo Qqin, Xiong W. A multicenter point-prevalence survey of antibiotic use in 13 Chinese hospitals. *J Infect Public Health*. 2015;8(1):55–61.
8. Jamaluddin NAH, Periyasamy P, Lau CL, Ponnampalavanar S, Lai PSM, Ramli R, et al. Point Prevalence Survey of Antimicrobial Use in a Malaysian Tertiary Care University Hospital. *Antibiot Basel Switz*. 2021;10(5):531.
9. Godman B, Egwuenu A, Haque M, Malande OO, Schellack N, Kumar S, et al. Strategies to improve Antimicrobial utilization with a special focus on developing countries. *Life*. 2021;11(6):528.
10. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs (ASPs): a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):35.
11. Mendelson M, Morris AM, Thursky K, Pulcini C. How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(4):447–53.
12. Lao PDR. National strategic plan on antimicrobial resistance in Lao PDR 2019–2023 (Laotian & English) [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. <https://www.who.int/publications/m/item/lao-pdr-national-strategic-plan-on-antimicrobial-resistance-in-lao-pdr-2019-2023>.
13. Chansamouth V, Chommanam D, Roberts T, Keomany S, Paphasiri V, Phamisith C, et al. Evaluation of trends in hospital antimicrobial use in the Lao PDR using repeated point-prevalence surveys-evidence to improve treatment guideline use. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;27:100531.
14. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
15. WHO Antibiotics Portal [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. <https://aware.essentialmeds.org/groups>.

16. Moja L, Zanichelli V, Mertz D, Gandra S, Cappello B, Cooke GS et al. WHO's essential medicines and AWaRe: recommendations on first- and second-choice antibiotics for empiric treatment of clinical infections. *Clin Microbiol Infect off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;51198-743X(24)00059-4.
17. Department of Healthcare and Rehabilitation. Lao Adult Antimicrobial Prescribing Guidelines. 1st ed. 2020.
18. Department of Healthcare and Rehabilitation. Lao Pediatric Antimicrobial Prescribing Guidelines. 1st ed. 2020.
19. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of Antimicrobial Therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):864-7.
20. AMR in Lao PDR [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. <https://aacmr.net/>.
21. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health*. 2018;6(6):e619-29.
22. Maina M, McKnight J, Tosas-Auguet O, Schultz C, English M. Using treatment guidelines to improve antibiotic use: insights from an antibiotic point prevalence survey in Kenya. *BMJ Glob Health*. 2021;6(1):e003836.
23. Okoth C, Opanga S, Okalebo F, Oluka M, Baker Kurdi A, Godman B. Point prevalence survey of antibiotic use and resistance at a referral hospital in Kenya: findings and implications. *Hosp Pract* 1995. 2018;46(3):128-36.
24. Anand Paramadhas BD, Tiroyakgosi C, Mpinda-Joseph P, Morokotso M, Matome M, Sinkala F, et al. Point prevalence study of antimicrobial use among hospitals across Botswana; findings and implications. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(7):535-46.
25. Vandael E, Latour K, Goossens H, Magerman K, Drapier N, Catry B, et al. Point prevalence survey of antimicrobial use and healthcare-associated infections in Belgian acute care hospitals: results of the Global-PPS and ECDC-PPS 2017. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):13.
26. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H, ARPEC project group. 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;71(4):1106-17.
27. Singh SK, Sengupta S, Antony R, Bhattacharya S, Mukhopadhyay C, Ramasubramanian V, et al. Variations in antibiotic use across India: multi-centre study through Global Point Prevalence survey. *J Hosp Infect*. 2019;103(3):280-3.
28. Chansamouth V, Mayxay M, Dance DA, Roberts T, Phetsouvanh R, Vannachone B, et al. Antimicrobial use and resistance data in human and animal sectors in the Lao PDR: evidence to inform policy. *BMJ Glob Health*. 2021;6(12):e007009.
29. Seale AC, Gordon NC, Islam J, Peacock SJ, Scott JAG. AMR Surveillance in low and middle-income settings - a roadmap for participation in the global Antimicrobial Surveillance System (GLASS). *Wellcome Open Res*. 2017;2:92.
30. Elias C, Moja L, Mertz D, Loeb M, Forte G, Magrini N. Guideline recommendations and antimicrobial resistance: the need for a change. *BMJ Open*. 2017;7(7):e016264.
31. Sharland M, Gandra S, Huttner B, Moja L, Pulcini C, Zeng M, et al. Encouraging AWaRe-ness and discouraging inappropriate antibiotic use—the new 2019 essential Medicines List becomes a global antibiotic stewardship tool. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):1278-80.
32. Leaper DJ, Edmiston CE. World Health Organization: global guidelines for the prevention of surgical site infection. *J Hosp Infect*. 2017;95(2):135-6.
33. Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J, Itani K, Wyatt C, Gupta K. Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis with Antimicrobial-Associated adverse events. *JAMA Surg*. 2019;154(7):590-8.
34. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans [Internet]. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016 [cited 2024 May 8]. <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>.

#### Publisher's Note

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

**Annexe 5. Liste des différents départements de l'hôpital provincial de Luang Prabang**

<b>Service (Lao)</b>	<b>Service</b>	<b>Type de service</b>
ໜ່ວຍງານບໍລິຫານ	Service administratif	Administratif
ໜ່ວຍງານຈັດຕັ້ງ	Service des ressources humaines	Administratif
ໜ່ວຍງານແຜນການ-ການເງິນ	Service financier	Administratif
ໜ່ວຍງານພະບາບານ	Unité des soins infirmiers	Médico-technique
ໜ່ວຍງານບໍລິຫານການແພດ	Service du personnel médical	Hospitalisation conventionnelle
ໜ່ວຍງານພາຍໃນ	Service de Médecine interne	Hospitalisation conventionnelle
ໜ່ວຍງານພາຍນອກ	Service de Chirurgie	Hospitalisation conventionnelle
ໜ່ວຍງານພະຍາດຍິງ-ອອກລູກ	Service de Gynécologie-obstétrique	Hospitalisation conventionnelle
ໜ່ວຍງານພື້ນຜູ້ຊີບ ສຸກເສີນ ແລະ ວາງຢາສະຫຼົບ	Unité de soins intensifs, d'urgence et d'anesthésie	Hospitalisation conventionnelle
ໜ່ວຍງານເດັກ (ໂຮງໝໍເພື່ອນລາວສໍາລັບເດັກນ້ອຍ)	Service de pédiatrie générale et néonatalogie (Hôpital des Amis des Enfants de Lao)	Hospitalisation conventionnelle
ໜ່ວຍງານການຢາ	Pharmacie	Médico-technique
ໜ່ວຍງານວິເຄາະ	Laboratoire	Médico-technique
ໜ່ວຍງານຮູບພາບ-ລັງສີ	Service d'imagerie	Médico-technique
ໜ່ວຍງານ ຄອອສ (ແມ່ນໜ່ວຍງານຄຸ້ມຄອງຊຸບະກອນການແພດ-ສ້ອມແປງ)	Service biomédical	Médico-technique
ໜ່ວຍງານຫັນຕະແພດ	Service de soins dentaires	Ambulatoire
ໜ່ວຍງານກວດເຂດນອກ	Unité de consultation externe	Consultation
ໜ່ວຍງານຕາ	Service d'Ophthalmologie	Hospitalisation conventionnelle
ໜ່ວຍງານການແພດພື້ນຜູ້ໜ້າທີ່ການ (ແຕ່ກ່ອນຊື່ກາຍະບໍາບັດ)	Service de rééducation	Ambulatoire
ໜ່ວຍງານ ART (ແມ່ນໜ່ວຍງານປິ່ນປົວເອດ)	Service de maladies infectieuses (VIH)	Hospitalisation conventionnelle
ໜ່ວຍງານ ຫູ ດັງ ຄໍ	Service d'ORL	Ambulatoire
ໜ່ວຍງານວັນນະໂລກ	Service pour la tuberculose	Ambulatoire
ໜ່ວຍງານຜິວຫນັງ	Service de dermatologie	Ambulatoire

Annexe 6. Questionnaire hôpital de l'EPP, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023

		WHO Point Prevalence Survey (PPS) on Hospital Antibiotic Use (AMU) Hospital Form			
HospitalID (Name)	<input type="text"/>	HospitalCode	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Survey_start_date	<input type="text" value="yyyy-mm-dd"/>	Survey_end_date	<input type="text" value="yyyy-mm-dd"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HospitalGroup	<input type="text" value="Yes / No"/>	HospitalGroupCode	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HospitalGroupAllSitesIncluded	<input type="text" value="Yes / No"/>	HospitalType	<input type="text" value="Primary / Secondary / Tertiary / Specialised"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HospitalSpecialisedTypeSpeciality	<input type="text"/>	Hospital Ownership	<input type="text" value="PUB / PRVNFP / PRVFP / OTH /UNK"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HospitalTotalBeds	<input type="text"/>	HospitalAcuteBeds	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HospitalICUBeds	<input type="text"/>	HospitalHighRiskBeds	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HospitalAnnualAdmissions	<input type="text"/>	HospitalAnnualPatientDays	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HospitalIncludedBeds	<input type="text"/>	HospitalEligiblePatients	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HospitalIncludedPatients	<input type="text"/>				
Hospital Sampling Used	<input type="text" value="S / CS / All"/>				

Annexe 7. Questionnaire service de l'EPP, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023

		<b>WHO Point Prevalence Survey (PPS) on Hospital Antibiotic Use (AMU)</b> <b>Ward Form</b>	
WardID (name)	<input type="text"/>	Hospital code	<input type="text"/>
WardCode	<input type="text"/>	WardInvestigator	<input type="text"/>
WardSurveyDate	<input type="text" value="yyyy-mm-dd"/>	WardType	<input type="text" value="Annex I"/>
*WardTotalPatients	<input type="text"/>	*WardEligiblePatients	<input type="text"/>
*WardIncludedPatients	<input type="text"/>	Ward Sampling used:	<input type="text" value="Yes/No"/>
In cases of sampling, eligible patients and included patients refers to sample not whole ward.			
OPTIONAL: List of Consultant/Patient Specialties on the Ward. Comma separated code list from Annex II			

Annexe 8a. Questionnaire patient de l'EPP destiné à la collecte des données sociodémographiques et générales, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023

WHO-AMU-PPS-2018



**WHO Point Prevalence Survey (PPS) on Hospital Antibiotic Use (AMU)**

<b>Patient demographics:</b>			
Hospital code	<input type="text"/>	WardID (name)	<input type="text"/>
Survey date	<input type="text" value="yyyy-mm-dd"/>	WardCode	<input type="text"/>
PatientID	<input type="text"/>	PatientCode	<input type="text"/>
Gender	<input type="text" value="M / F / T / UNK"/>	AgeYear (>2)	<input type="text"/>
AgeMonth (0-23)	<input type="text"/>	PreTermBirth	<input type="text" value="LP / MP / VP / EP"/>
Child12YearWeight	<input type="text" value="_."/>	NeonatesBirthWeight	<input type="text" value="_."/>
AdmissionDate	<input type="text" value="dd/mm/yyyy"/>	SurgerySince Admission	<input type="text" value="Yes / No / UNK"/>
CentralVascular Catheter	<input type="text" value="Yes / No / UNK"/>	PeripheralVascularCatheter	<input type="text" value="Yes / No / UNK"/>
UrinaryCatheter	<input type="text" value="Yes / No / UNK"/>	Intubation	<input type="text" value="Yes / No / UNK"/>
PatientOnAntibiotic/s	<input type="text" value="Yes / No"/>	PatientNumber Antibiotics	<input type="text"/>
<i>OPTIONAL: Underlying infectious diseases variables</i>			
MalariaStatus	<input type="text" value="Yes / No / UNK"/>	TuberculosisStatus	<input type="text" value="Yes / No / UNK"/>
HIVStatus	<input type="text" value="Yes / No / UNK"/>	HIVOnART	<input type="text" value="Yes / No / UNK"/>
HIVCD4Count	<input type="text" value="Number/UNKOWN"/>		
<i>OPTIONAL: Comorbidities variables</i>			
McCabeScore	<input type="text" value="RF / UF / NF"/>	MalnutritionStatus	<input type="text" value="Yes / No / UNK"/>
COPDStatus	<input type="text" value="Yes / No / UNK"/>		
<i>OPTIONAL: Hospitalisation variables</i>			
TransferFromHospital	<input type="text" value="Yes / No / UNK"/>	TransferFromNonHospital	<input type="text" value="Yes / No / UNK"/>
Hospitalisation90Days	<input type="text" value="Yes / No / UNK"/>		
TypeSurgerySinceAdmission	<input type="text" value="M / NHSN / UNK"/>		
Comments:			
<input type="text"/>			
<input type="text"/>			
<input type="text"/>			

Patient Form

Annexe 8b. Questionnaire patient de l'EPP destiné à la collecte des données liées à l'indication des antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023

WHO-AMU-PPS-2018



**WHO Point Prevalence Survey (PPS) on Hospital Antibiotic Use (AMU)**

INDICATION: Core variables				
PatientID:		WardCode:		Hosp Code:
IndicationCounter	1	2	3	4
IndicationType	HAI / CAI / SP / MP / O	HAI / CAI / SP / MP / O	HAI / CAI / SP / MP / O	HAI / CAI / SP / MP / O
<b>If IndicationType is SP:</b>				
Surg.Proph.Duration	SP1 / SP2 / SP3			
Surg.Proph.Site	Annex X	Annex X	Annex X	Annex X
Diagnosis	Annex IV	Annex IV	Annex IV	Annex IV
StartDateTreatment	yyyy-mm-dd	yyyy-mm-dd	yyyy-mm-dd	yyyy-mm-dd
ReasonInNotes	YES / NO	YES / NO	YES / NO	YES / NO
CultureSampleTaken	Yes / No / UNK			

If Culture Sample taken is YES go to Microbiology Form

Comments: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Indication Form

Annexe 8c. Questionnaire patient de l'EPP destiné à la collecte des données liées aux antibiotiques, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023

WHO-AMU-PPS-2018

Hospital		WHO Point Prevalence Survey (PPS) on Hospital Antibiotic Use (AMU)									Patient ID	Ward Code:							
Antibiotic core variables										Antibiotic optional variables									
Antibiotic Counter	Indication Counters	Antibiotic Notes Name	Antibiotic INN Name	Antibiotic Written/INN	Start Date Antibiotic	Unit Dose	Unit Doses Combination	Unit Dose Measure/Unit	Unit Dose Frequency	Administration Route	Prescriber Type	IV Type	Oral Switch	Oral Switch Rejected	AB On National List	Number Missed Doses	Missed Doses Reason	Guidelines Compliance	Treatment Type
1				YES NO						O P I R	S O N	IV-B IV-C IV-E	YES NO UNK	YES NO UNK	YES NO		S O P UNK	Y N NA NI	D E
2				YES NO						O P I R	S O N	IV-B IV-C IV-E	YES NO UNK	YES NO UNK	YES NO		S O P UNK	Y N NA NI	D E
3				YES NO						O P I R	S O N	IV-B IV-C IV-E	YES NO UNK	YES NO UNK	YES NO		S O P UNK	Y N NA NI	D E
4				YES NO						O P I R	S O N	IV-B IV-C IV-E	YES NO UNK	YES NO UNK	YES NO		S O P UNK	Y N NA NI	D E
5				YES NO						O P I R	S O N	IV-B IV-C IV-E	YES NO UNK	YES NO UNK	YES NO		S O P UNK	Y N NA NI	D E
6				YES NO						O P I R	S O N	IV-B IV-C IV-E	YES NO UNK	YES NO UNK	YES NO		S O P UNK	Y N NA NI	D E

Antibiotic Form

**Annexe 8d.** Questionnaire patient de l'EPP destiné à la collecte des données microbiologique, hôpital de Luang Prabang, Laos, 2023

Hospital: \_\_\_\_\_  
 Ward: \_\_\_\_\_

WHO-AMU-PPS-2018

Patient ID: \_\_\_\_\_

**Microbiology: Optional variables**  
 Microbiology data refers to any culture & susceptibility result from a relevant clinical sample. Screening samples should not be reported.

<b>Specimen 1:</b>	<b>1</b>		
SpecimenType	Annex VII		
CultureResult	NA / Pos / Neg		
<i>If CultureResult is Pos:</i>			
Microorganism:	1 <input type="text" value="annex VI"/>	2 <input type="text" value="annex VI"/>	3 <input type="text" value="annex VI"/>
AntibioticSusceptibilityTestResults	1 <input type="text" value="Yes / No / UNK"/>	2 <input type="text" value="Yes / No / UNK"/>	3 <input type="text" value="Yes / No / UNK"/>
ResistantPhenotype	1 <input type="text" value="annex X"/>	2 <input type="text" value="annex X"/>	3 <input type="text" value="annex X"/>

<b>Specimen 2:</b>	<b>2</b>		
SpecimenType	Annex VII		
CultureResult	NA / Pos / Neg		
<i>If CultureResult is Pos:</i>			
Microorganism:	1 <input type="text" value="annex VI"/>	2 <input type="text" value="annex VI"/>	3 <input type="text" value="annex VI"/>
AntibioticSusceptibilityTestResults	1 <input type="text" value="Yes / No / UNK"/>	2 <input type="text" value="Yes / No / UNK"/>	3 <input type="text" value="Yes / No / UNK"/>
ResistantPhenotype	1 <input type="text" value="annex X"/>	2 <input type="text" value="annex X"/>	3 <input type="text" value="annex X"/>

<b>Specimen 3:</b>	<b>3</b>		
SpecimenType	Annex VII		
CultureResult	NA / Pos / Neg		
<i>If CultureResult is Pos:</i>			
Microorganism:	1 <input type="text" value="annex VI"/>	2 <input type="text" value="annex VI"/>	3 <input type="text" value="annex VI"/>
AntibioticSusceptibilityTestResults	1 <input type="text" value="Yes / No / UNK"/>	2 <input type="text" value="Yes / No / UNK"/>	3 <input type="text" value="Yes / No / UNK"/>
ResistantPhenotype	1 <input type="text" value="annex X"/>	2 <input type="text" value="annex X"/>	3 <input type="text" value="annex X"/>

<b>Specimen 4:</b>	<b>4</b>		
SpecimenType	Annex VII		
CultureResult	NA / Pos / Neg		
<i>If CultureResult is Pos:</i>			
Microorganism:	1 <input type="text" value="annex VI"/>	2 <input type="text" value="annex VI"/>	3 <input type="text" value="annex VI"/>
AntibioticSusceptibilityTestResults	1 <input type="text" value="Yes / No / UNK"/>	2 <input type="text" value="Yes / No / UNK"/>	3 <input type="text" value="Yes / No / UNK"/>
ResistantPhenotype	1 <input type="text" value="annex X"/>	2 <input type="text" value="annex X"/>	3 <input type="text" value="annex X"/>

**Annexe 9.** Comparaison des protocoles opératoires standards des antibiogrammes pour les tests de sensibilités des Entérobactéries dans des prélèvements hors urines entre le laboratoire de l'hôpital Mahosot (à gauche) et un laboratoire de l'hôpital Setthathirath (à droite), 2022

Title: Antibiotic susceptibility testing by disk diffusion method	Page 6 of 14
SOP No.: NCLE-BAC-009	

Table 2 Bacteria and the appropriate antibiotics

NCLE Antibiotic Susceptibility Testing

Enterobacteriaceae other than <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> and <i>Urine specimen</i>		Concentration (ug)	zone diameter (mm)		
			R	I	S
Ampicillin	AM, AP	10	≤ 13	14-16	≥ 17
Amoxicillin-clavulonic acid	AUG, AMC	30	≤ 13	14-17	≥ 18
Ceftriaxone	CRO	30	≤ 19	20-22	≥ 23
Gentamicin	GN, CN	10	≤ 12	13-14	≥ 15
Tetracycline	TE	30	≤ 11	12-14	≥ 15
Ciprofloxacin	CIP	5	≤ 15	16-20	≥ 21
Ciprofloxacin	CIP	5	≥ 20	21-30	≤ 31
Nalidixic acid	NA	30	≤ 13	14-18	≥ 19
Bactrim	SXT	1.25/23.75	≤ 10	11-15	≥ 16
Chloramphenicol	C	30	≤ 12	13-17	≥ 18

Enterobacteriaceae <i>Urine specimen</i>		Concentration (ug)	Zone diameter (mm)		
			R	I	S
Ampicillin	AM, AP	10	≤ 13	14-16	≥ 17
Amoxicillin-clavulonic acid	AUG, AMC	30	≤ 13	14-17	≥ 18
Ceftriaxone	CRO	30	≤ 19	20-22	≥ 23
Gentamicin	GN, CN	10	≤ 12	13-14	≥ 15
Tetracycline	TE	30	≤ 11	12-14	≥ 15
Nalidixic acid	NA	30	≤ 13	14-18	≥ 19

<i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> from stool isolate		Concentration (ug)	Zone diameter (mm)		
			R	I	S
Ampicillin	AM, AP	10	≤ 13	14-16	≥ 17
Ceftriaxone	CRO	30	≤ 19	20-22	≥ 23
Tetracycline	TE	30	≤ 11	12-14	≥ 15
Ciprofloxacin	CIP	5	≤ 15	16-20	≥ 21
Nalidixic acid	NA	30	≤ 13	14-18	≥ 19
Bactrim	SXT	1.25/23.75	≤ 10	11-15	≥ 16
Chloramphenicol	C	30	≤ 12	13-17	≥ 18
Augmentin					

<i>Vibrio/Aeromonas/ Plesiomonas</i>		Concentration (ug)	zone diameter (mm)		
			R	I	S
Amoxicillin-clavulonic acid	AUG, AMC	30	≥ 13	14-17	≤ 18
Ceftriaxone	CRO	30	≤ 19	20-22	≥ 23
Gentamicin	GN, CN	10	≤ 12	13-14	≥ 15
Tetracycline	TE	30	≤ 11	12-14	≥ 15
Tetracycline	TE	30	≤ 14	15-18	≥ 19
Ciprofloxacin	CIP	5	≤ 15	16-20	≥ 21
Bactrim	SXT	1.25/23.75	≤ 10	11-15	≥ 16
Chloramphenicol	C	30	≤ 12	13-17	≥ 18

Ref: CLSI 2013, Mahosot, WNC-Cambodia

Revised: 28 May 201

Enterobacteriaceae not Salmonella, not urine									
EUCAST 2021 v11.0.2021									
Lab No.				Date of sample:					
Name:				Age:					
Ward:				Test by :					
Plate 1	1st line	Antibiotic Name	Code	Strength (ug)	Enterobacteriaceae not Salmonella, not urine			Test Zone diam	Interpretation
					R	I	S		
		Ampicillin	AMP	10	<14		≥14		R   I   S
		Co-amoxiclav	AMC	30	<19		≥19		R   I   S
		Ceftriaxone	CRO	30	<22	22-24	≥25		R   I   S
		Ciprofloxacin	CIP	5	<22	22-24	≥25		R   I   S
		Co-trimoxazole	SXT	25	<11	11-13	≥14		R   I   S
		Gentamicin	CN	10	<17		≥17		R   I   S
Plate 2	2nd line	Amikacin	AK	30	<18		≥18		R   I   S
		Cefpodoxime	CPD	10	<21		≥21		R   I   S
		Ceftazidime	CAZ	10	<19	19-21	≥22		R   I   S
		Cefoxitin	FOX	30	<19		≥19		R   I   S
		Meropenem	MEM	10	<16	16-21	≥22		R   I   S
		Ertapenem	ERT	10	<25		≥25		R   I   S
3rd line	Ampicillin-sulbactam	SAM	10-10	<14		≥14		R   I   S	
	Chloramphenicol	C	30	<17		≥17		R   I   S	
	Imipenem	IPM	10	<15	15-21	≥22		R   I   S	
		Imipenem (M. morgani, Proteus spp., Providencia spp)	IPM	10	<15	15-21	≥20		R   I   S
				MIC			Zone		
3rd line	E-test	Code	R	I	S	Interpretation			
	Meropenem	MEM	>8		≤2	R   I   S			
Notes									
Always set up plate 1 and plate 2									
E. coli, Klebsiella spp., P. mirabilis, Salmonella spp., and Shigella spp. that have ceftriaxone zones <23mm OR Cefazidime zones <22mm OR cefpodoxime zones <21 mm should be tested for ESBL production									
Cefpodoxime and Cefoxitin are NOT reported. They are only used as a screen									
If Meropenem disc is resistant, set up Meropenem E-test									
For meningitis, consult with senior staff									
Conclusion					Notes				

Par exemple, le seuil du diamètre d'inhibition pour la résistance de la ciprofloxacine est fixé à <22mm pour l'hôpital Mahosot alors qu'il est strictement inférieur à 15mm pour l'hôpital Setthathirath.

Annexe 10. Agenda officiel de l'atelier national sur l'antibiorésistance, Vientiane, Laos, Mai 2023

**ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP: How to tackle AMR together?**

Time	Day 1 May 29, 2023	Speaker
13:00–13:30	Registration	
<i>Session 1: General introduction, epidemiology and surveillance of AMR and AMU (all participants together)</i>		
13:30– 13:40	Opening session	NCLE
13.40 - 13.45	Objectives of the Workshop	FMx Country representative
13:45 – 14:30	A general introduction to antimicrobial resistance and global epidemiology	Dr. Elodie Dorangeon
14:15 – 14:45	LAO data, report of KAP survey	Dr. Khamla Choumlivong
14:45 – 15:15	<b>Afternoon Tea</b>	
15:15 – 16:00	AMR and AMU Surveillance methodology and current challenges	Dr. Christelle Elias

Time	Day 2 May 30, 2023	Speaker
<i>Session 2: Review the basics and reinforce skills on AMR : diagnostic, treatment and control measures Putting knowledge into practice through practical exercises (all participants together)</i>		
09:00 - 9:45	Role of the laboratory : how to diagnose MDR/XDR	Dr. Elodie Dorangeon
9:45 – 10:15	<b>Coffee break</b>	
10:15 - 11:15	Improve AMU in daily clinical practice	Dr. Julien Saison
11:15- 11:45	Infection prevention and control measures to tackle AMR	Dr. Christelle Elias
11:45 - 12:15	Antimicrobial Stewardship : the basics	Dr Elodie Dorangeon
12:15 – 13:15	<b>Lunch time</b>	
13:15 - 14:30	First case study (MRSA): exercises and tools	Drs Julien Saison- Elodie Dorangeon - Christelle Elias
14:30 - 14:45	<b>Afternoon tea</b>	
14:45 – 16:00	Second case study (ESBL) : exercises and tools	Drs Julien Saison- Elodie Dorangeon - Christelle Elias

Time	Day 3 May 31, 2023	Speaker
<i>Session 3: Antimicrobial Stewardship, Improve communication and collaboration between biologist-physicians-pharmacist and manager (all participant together and separate working groups)</i>		
09:00 – 09:20	The anti-microbial stewardship committee: how to set it up in your place?	Dr Julien Saison
09:20 – 09:40	Feedback from the Mahosot Hospital Anti-Microbial stewardship Committee	Dr Manivanh Vongsouvath
09:40 – 10:00	<b>Coffee Break</b>	
10:00 – 11:30	Workshop “Create your antimicrobial committee”	Working in groups
11:30– 12:30	Presentation of the projects (templates)	Working in groups
12:30 – 13:30	<b>Lunch Time</b>	
<b>END OF THE WORKSHOP</b>		