

Université de Liège
Faculté de Médecine
Service de Pharmacie Clinique



**Contribution d'un pharmacien clinicien
spécialisé en maladies infectieuses
dans un programme de gestion
des anti-infectieux**

Christelle Vercheval

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de
Docteur en Sciences biomédicales et pharmaceutiques
Année académique 2019-2020

*« Optimiste : personne qui suppose que faire un pas en arrière
après avoir fait un pas en avant n'est pas un désastre mais un cha-cha-cha »,
Robert Brault, écrivain américain.*

Jury

Promoteur	Entre septembre 2014 et mars 2019 : Prof. Thierry Van Hees A partir d'avril 2019 : Dr. Frédéric Frippiat
Co-promoteur	Prof. Dr. Pierre Damas
Président	Prof. Dr. Pierrette Melin
Membres du jury	Prof. Dr. Ph. Olivier Bourdon Dr. Geneviève Christiaens Prof. Dr. Frédérique Jacobs Prof. Dr. Michel Moutschen

Table des matières

Remerciements	7
Liste des abréviations	11
Résumé	13
Summary	15
Chapitre 1	17
Introduction, objectifs et présentation de la thèse.....	18
Problématique de la résistance aux antimicrobiens.....	18
Antimicrobial stewardship (AMS)	21
Programmes AMS dans les hôpitaux	23
Situation belge.....	33
Rôle du pharmacien.....	34
Objectifs et présentation de la thèse	37
Références	41
Chapitre 2	47
Quality of documentation on antibiotic therapy in the medical records: evaluation of combined interventions in a teaching hospital by repeated point prevalence survey.....	48
Chapitre 3	65
Utilisation de la nystatine dans la candidose oropharyngée au CHU de Liège	66

Chapitre 4	85
Stability of 90 mg/mL cefuroxime sodium solution for administration by continuous infusion	86
Chapitre 5	99
Continuous infusion of cefepime and neurotoxicity: a retrospective cohort study	100
Chapitre 6	117
Discussion et conclusion.....	118
Promotion du bon usage des anti-infectieux	118
Développement et validation de nouvelles pratiques cliniques	122
Discussion générale.....	126
Conclusion.....	128
Références	129
Annexes	135
Annexe 1. Evolution des indicateurs de qualité entre 2016 et 2019.....	136
Annexe 2. Consommation de la nystatine en DDD/1000 jours d'hospitalisation entre 2008 et 2018 au CHU de Liège	137
Annexe 3. Consommation du céfépime en DDD/1000 jours d'hospitalisation entre 2003 et 2018 au CHU de Liège	138
Annexe 4. Interprétation des dosages plasmatiques du céfépime dans les dossiers médicaux	139

Remerciements

Tout d'abord, je voudrais remercier le Professeur Pierre Damas, ancien président du Groupe de Gestion de l'Antibiothérapie (GGA) et co-promoteur de cette thèse. Dès que j'ai franchi les portes du CHU de Liège, il m'a tout de suite transmis son enthousiasme et sa motivation à récolter des données et à les analyser. C'est grâce à son soutien précieux que j'ai débuté cette thèse de doctorat. Je le remercie pour son encadrement, ses conseils, ses idées et ses encouragements tout au long de cette thèse. Je souhaite également exprimer ma reconnaissance envers le Professeur Thierry Van Hees, ancien promoteur, qui m'a permis d'entamer cette thèse de doctorat. Suite à sa décision de s'engager dans une nouvelle voie professionnelle, j'ai pu compter sur l'actuel président du GGA, le Docteur Frédéric Frippiat, pour devenir en cours de route promoteur de ma thèse. Je le remercie sincèrement pour la confiance et le soutien qu'il m'a accordés lors de ses derniers mois. Sa disponibilité, ses nombreuses idées, sa rigueur et son sens critique m'ont beaucoup aidé.

Je souhaite également remercier les membres de mon comité de thèse, le Dr Geneviève Christiaens, le Professeur Pierrette Melin, Présidente du comité, et le Professeur Michel Moutschen, pour le temps qu'ils ont consacré au suivi de ce travail et, malheureusement, aux péripéties de cette dernière année de thèse. Merci pour votre soutien précieux et vos encouragements pour terminer dans les meilleures conditions.

Je tiens à remercier le Professeur Frédérique Jacobs de l'Hôpital Erasme à Bruxelles et le Professeur Olivier Bourdon de l'Hôpital Robert Debré à Paris d'avoir aimablement accepté de faire partie du jury.

Mes remerciements vont aussi à Christine Ernes et Manon Kokou, respectivement ancienne et nouvelle directrice du Département de Pharmacie hospitalière. Merci de m'avoir permis de finaliser dans les meilleures conditions mon travail.

Un merci particulier à ma collègue du Service de Pharmacie Clinique, Manon Gillet, qui m'a épaulé et aidé tout le long de cette thèse de doctorat. Je la remercie de tout cœur pour cette collaboration enrichissante mais également pour son soutien, sa bonne humeur, sa force tranquille, son partage de connaissances et compétences, et tous ces moments partagés

ensemble. Je remercie également, Sophie Streel, qui est devenue, pendant ces six années, ma collègue. Elle a contribué à l'aboutissement d'un des projets de ce doctorat. Merci pour sa motivation, sa rigueur et son enthousiasme.

Un tout grand merci à mes collègues du Service de Pharmacie Clinique Olivia Cornia et Audrey Samalea Suarez pour leur soutien et gentillesse. Un merci particulier à Géraldine Paulus qui a pris soin de relire tout ce travail. Merci également pour sa bonne humeur et ses nombreux encouragements.

J'adresse également ma reconnaissance envers l'équipe d'infectiologues, les docteurs Gilles Darcis, Jean Baptiste Giot, Philippe Leonard, Christelle Meuris et Anne Sophie Sauvage, pour leur compréhension durant la finalisation de ce travail.

Merci à tous les membres du GGA du CHU de Liège. Ils ont tous contribué de près ou de loin à tous les projets cités dans ce travail. Un merci particulier à Nathalie Layios pour ses bons conseils et Pascale Huynen pour ses encouragements.

Mes remerciements vont également à ma consœur, Caroline Briquet, travaillant aux Cliniques Universitaires Saint Luc pour nos discussions enrichissantes dans le domaine de l'« antimicrobial stewardship ». Un autre remerciement est adressé à Anne Ingenbleek, de la BAPCOC, pour tous les échanges professionnels durant ces six années.

Un clin d'œil attentionné à toutes les filles du Centre de Référence SIDA au Brull : Chantal, Corinne, Isabelle, Françoise, Patricia, Stéphanie et Véronique. Merci pour leurs encouragements.

Je crois que pour se lancer dans une telle aventure, il faut être bien entouré. J'ai cette chance incroyable de pouvoir compter sur ma famille, ma belle-famille et mes amis. J'aimerais les remercier sincèrement pour leur bienveillance. Tous leurs messages et encouragements ont été pour moi un moteur en cette fin de thèse. Merci à mes parents, mes beaux-parents, ma sœur, mon frère et l'abuela mais également à Agathe, Alexandra, Alice, Amélie, Anne, Arnaud, Brigitte, Caroline, Catherine, Cécile, Céline, Delphine, Emilie, Eric, Estelle, Fanny, Florian, Gilles, Julien, Justine, Kamilla, Laurence, Laurine, Magali, Marylise, Marie, Maxime, Mélanie, Mélissa, Miquel, Nathalie, Odile, Sayee et Zoé.

Enfin, je remercie mon compagnon, Toni, et nos deux merveilleux enfants, Martin et Alix. Vous êtes ma force au quotidien. Je vous remercie pour votre soutien, vos sourires et votre compréhension surtout lors de la finalisation de ce projet et dans les moments de doute. OVYA.

Liège, le 1^{er} mars 2020.

Liste des abréviations

AFMPS	Agence fédérale des médicaments et produits de santé
AMS	Antimicrobial stewardship
AMR	Antimicrobial resistance
A.R.	Arrêté Royal
AST	Antimicrobial stewardship team
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (classification)
BAPCOC	Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (Commission Belge de Coordination de la Politique Antibiotique)
BeH-SAC	Belgian Hospitals - Surveillance of Antimicrobial Consumption
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	continuous infusion
CMI	concentration minimale inhibitrice
CMP	comité médico-pharmaceutique
COP	candidose oropharyngée
CPOE	computerized physician order entry
CRRT	continuous renal replacement therapy
DDD	Defined Daily Dose
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EBM	Evidence-based medicine
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EEG	electroencephalography
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EPOC	Effective Practice and Organisation of Care
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
ETP	Equivalent temps plein
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FTM	Formulaire Thérapeutique Magistral
GGA	Groupe de gestion de l'antibiothérapie
HPLC	high performance liquid chromatography
KCE	Centre Fédéral d'Expertise des soins de santé

ICU	intensive care unit
ID	infectious diseases
IDSA	Infectious Diseases Society of America
INAMI	Institut national d'assurance maladie-invalidité
ITS	interrupted time series
IV	intraveineux
JCI	Joint Commission International
MAR	medication administration record
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MIC	minimum inhibitory concentration
NCSE	non-convulsive status epilepticus
NHL	nystatine, hydrocortisone et lidocaïne
NSIH	Healthcare-Associated Infections & Antimicrobial Resistance Unit (Infections liées aux soins & antibiorésistance)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPAT	Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy
OPC	oropharyngeal candidiasis
PK/PD	Pharmacocinétique/pharmacodynamique
PO	Per os
PPS	Point prevalence survey
RF	renal function
ROC	receiver operating characteristic
SPF	Service public fédéral
STP	Suivi thérapeutique pharmacologique
TDM	Therapeutic drug monitoring
UMC	Uppsala monitoring center
WHO	World Health Organization

Résumé

La littérature scientifique suggère que différentes approches sont nécessaires pour lutter contre les phénomènes de résistance aux agents antimicrobiens et qu'une seule stratégie n'existe pas (« One Health »). Dans les hôpitaux, les programmes de gestion des anti-infectieux (« antimicrobial stewardship ») sont recommandés internationalement. Ce projet doctoral a pour objectif principal de démontrer l'intérêt et le rôle du pharmacien clinicien spécialisé en maladies infectieuses dans un de ces programmes. Il est le reflet d'une partie des actions menées par le Groupe de Gestion de l'Antibiothérapie (GGA) du CHU de Liège depuis qu'un pharmacien clinicien a renforcé le groupe en 2010. Ce travail doctoral est composé de quatre études qui sont regroupées en deux thématiques. La première aborde la promotion du bon usage des anti-infectieux (études 1 et 2) et la seconde, le développement et la validation de nouvelles pratiques cliniques (études 3 et 4).

La première étude était une étude prospective, non contrôlée, de type « série chronologique interrompue » permettant d'auditer la qualité de documentation sur l'antibiothérapie dans les dossiers médicaux informatisés avant et après la mise en place d'une combinaison d'interventions réalisée par le GGA. L'objectif principal de cette étude était d'améliorer le taux de documentation de 3 indicateurs de qualité dans les dossiers médicaux informatisés: (1) l'indication de traitement par antibiotique(s), (2) l'antibiothérapie et (3) la durée/date de réévaluation de l'antibiothérapie. Cette étude a démontré l'impact positif de l'implémentation d'une série d'interventions menées par le pharmacien clinicien et elle a été associée à des changements significatifs dans les taux de documentation des 3 indicateurs de qualité.

La deuxième étude a été de réaliser une étude qualitative sur la nystatine en cas de candidose oropharyngée (COP). Suite au constat d'une utilisation importante et inappropriée de nystatine sous forme de soins de bouche au CHU de Liège, une revue de la littérature a été réalisée par le pharmacien clinicien afin d'évaluer la balance bénéfique/risque de la nystatine en cas de COP et d'élaborer des recommandations pratiques institutionnelles. Cette revue de la littérature a souligné que la nystatine en soin de bouche n'a qu'une indication, la COP bénigne, et que les données évaluant son efficacité et sa sécurité en cas de COP sont limitées. Après analyse de la situation au CHU de Liège, le bain de bouche contenant de la nystatine, de la lidocaïne et de l'hydrocortisone et, préparé par la pharmacie du CHU de Liège sur base du Formulaire

Thérapeutique Magistral (FTM), a été retiré du formulaire thérapeutique de l'hôpital pour les raisons suivantes : dosage inadéquat de nystatine, association inappropriée de trois molécules en cas de COP, et utilisation inappropriée de la nystatine dans l'institution.

La troisième étude a consisté à démontrer la stabilité d'une perfusion de céfuroxime à une concentration de 90 mg/mL. La céfuroxime est une céphalosporine de deuxième génération appartenant à la classe des β -lactamines. L'administration en perfusion continue ou prolongée des β -lactamines permet l'amélioration du profil pharmacocinétique/pharmacodynamique des β -lactamines et donc leur efficacité. Cependant, ce mode d'administration soulève des problèmes pratiques tels que la stabilité des solutions perfusées sur une période de 24 heures. Cette étude a démontré la stabilité d'une solution à 90 mg/mL de céfuroxime sodique reconstituée avec du NaCl 0.9% et conservée dans des seringues en polypropylène pendant 2 jours à 25°C et pendant au moins 14 jours à 4°C. Par conséquent, cette solution peut être utilisée en perfusion continue sur 24 heures dans les unités de soin.

La quatrième étude se concentrait sur la neurotoxicité associée aux perfusions continues de céfépime à 4 g/jour dans une étude de cohorte rétrospective monocentrique. L'objectif principal était d'évaluer l'incidence de la neurotoxicité ainsi que les facteurs de risque associés à ce type de perfusion. Les objectifs secondaires étaient d'analyser les concentrations plasmatiques de céfépime et de définir un seuil de toxicité. Nos résultats suggèrent qu'une perfusion continue de céfépime à 4 g/jour, adaptée à la fonction rénale, est un bon compromis pour la balance bénéfice/risque quand le céfépime est prescrit empiriquement. Une attention particulière doit être accordée aux patients présentant un antécédent neurologique. De plus, nous recommandons le dosage plasmatique du céfépime en routine afin d'individualiser les posologies et d'éviter le risque de neurotoxicité lié à son utilisation. Notre seuil de toxicité de 63.2 mg/mL est une donnée concrète pour une adaptation posologique optimale du céfépime.

Ce travail a permis de souligner la contribution d'un pharmacien clinicien aux actions menées par le GGA, en proche collaboration avec de nombreux secteurs. Il a confirmé que le pharmacien clinicien est une ressource essentielle au succès du programme de gestion des anti-infectieux.

Summary

Scientific literature suggests that different approaches are necessary to tackle antimicrobial resistance (AMR) ("One Health"). Introduction of antimicrobial stewardship (AMS) programs in hospitals is recommended internationally. The main objective of this thesis is to demonstrate the interest and the role of a clinical pharmacist with infectious diseases training in one of these programs. This work reflects the actions driven by the antimicrobial stewardship team (AST) of the University Hospital of Liège since a clinical pharmacist strengthened the group in 2010. Four studies are presented in this thesis which is divided in two parts. The first one is the promotion of the appropriate use of antimicrobials (studies 1 and 2) and, the second part, the development and validation of new clinical practices (studies 3 and 4).

The first study was a prospective, uncontrolled, interrupted time series (ITS) to audit the quality of documentation on antibiotic therapy in the medical records before and after a combined intervention strategy from the AST. The primary outcome measure was the documentation rate on three quality indicators in the computerized medical records: (1) indication for treatment, (2) antibiotics prescribed, and (3) duration or review date. The study demonstrated the successful implementation of a combined intervention strategy from the AST and the potential intervention of the clinical pharmacist. This strategy was associated with significant changes in the documentation rate in the computerized medical records for the three quality indicators.

The second study was a qualitative study on nystatin for oropharyngeal candidiasis (OPC). The AST emphasized an important and inappropriate use of mouthwash containing nystatin. We reviewed the scientific literature on the efficacy and safety of nystatin for OPC and we shared some practical institutional recommendations. This review highlighted that nystatin mouthwash is only indicated for mild OPC and the evidence on the efficacy and safety of nystatin for OPC is sparse. In our hospital, we decided to stop the production of mouthwash containing nystatin, lidocaine and hydrocortisone for these reasons: inappropriate dose of nystatin, inappropriate association of three active substances in case of OPC and inappropriate use of nystatin in our institution.

The third study aimed to determine the stability of a 90 mg/mL cefuroxime sodium solution. Cefuroxime is a second generation cephalosporin belonging to β -lactams antibiotics.

Continuous infusions (CI) of β -lactams antibiotics increase pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment. However, this way of administration brings about some practical issues such as stability. This study showed that a 90 mg/mL cefuroxime sodium infusion syringe was stable for 48 h when stored at 25 °C and for at least 14 days when stored at 4 °C. Therefore, this solution may be used as a CI and also may be prepared safely in advance.

The fourth study was a single-centre retrospective cohort study to investigate neurotoxicity related to CI of 4 g/day cefepime. The primary objective was to evaluate the incidence of neurotoxicity related to CI of cefepime and the associated risk factors. The secondary objectives were to analyze the plasma cefepime concentrations and to define the threshold above which neurotoxicity occurs. Our results suggest that 4 g/day of cefepime adapted to RF and infused over 24 hours is a trade-off for the risk/benefit ratio, when used empirically. Special attention should be paid for patients with an underlying brain disease. We recommend routine cefepime TDM to individualize its dosing and also to avoid the risk of neurotoxicity related to its use. Our threshold concentration of 63.2 mg/L is a concrete data for an optimal dose adjustment strategy.

This thesis highlighted the contribution of a clinical pharmacist to the actions driven by the antimicrobial stewardship team, in close collaboration with many sectors. It confirmed that the clinical pharmacist is an essential resource for the success of the antimicrobial stewardship program.

Chapitre 1

Introduction, objectifs et présentation de la thèse

Ce premier chapitre est une introduction ayant pour but d'expliquer pourquoi des programmes de gestion des anti-infectieux (« antimicrobial stewardship ») se sont développés dans les hôpitaux et pourquoi la place du pharmacien est importante. La fin du chapitre est consacrée à la présentation des différents travaux menés durant cette thèse de doctorat et sert de fil conducteur.

Problématique de la résistance aux antimicrobiens

La résistance aux agents antimicrobiens, et en particulier aux antibiotiques, est toujours en augmentation. Elle est considérée comme une des plus grandes menaces dans le domaine des soins de santé dans les derniers rapports de la Commission Européenne, le « Centers for Disease Control and Prevention » (CDC) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).[1–3] Bien que le développement de la résistances est un phénomène naturel, elle est aussi la conséquence d'une consommation importante et inappropriée des agents antimicrobiens depuis plusieurs décennies dans différents secteurs : la santé humaine, la santé animale et l'environnement.[2–4] En effet, que l'agent antimicrobien soit utilisé à des fins thérapeutiques chez l'humain, dans l'agriculture ou comme traitement préventif chez les animaux, il existe bel et bien un lien entre toutes ces utilisations puisque des germes résistants peuvent se transmettre entre les espèces humaines, animales ou végétales, mais également à l'intérieur de ces espèces, générant un problème de santé global.[5] De plus, ce problème est compliqué par le déclin du nombre de nouveaux agents antimicrobiens commercialisés ces dernières années entraînant un besoin urgent de trouver des alternatives thérapeutiques, d'utiliser les anti-infectieux de façon responsable (« antimicrobial stewardship ») ou encore de recourir à des « vieilles » molécules (par exemples : la colistine, la fosfomycine) afin de traiter les patients atteints d'infections causées par des germes (multi)-résistants.[5–12]

Les conséquences de cette résistance aux antimicrobiens sont une hausse de la morbidité et de la mortalité ainsi qu'une augmentation des coûts.[4, 13–15] Elles sont estimées par plusieurs organisations voire même des banques.[16] Une estimation de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) prédit que la résistance aux antimicrobiens occasionnera en moyenne 33 000 décès par an dans les pays de l'Union européenne et de l'Espace économique européen entre 2015 et 2050, dont 533 en Belgique provoquant en

moyenne chaque année 76 586 journées d'hospitalisation supplémentaires et environ 27 727 390 dollars de dépenses en soins de santé.[17] Aux Etats-Unis, le CDC évalue que chaque année plus de 2.8 millions d'américains sont victimes d'infections liées aux germes résistants et que 35 000 en meurent.[2] Cependant, la mortalité mondiale liée aux maladies infectieuses diminue chaque année, de 10.7 millions de décès en 2005 à 8.6 millions en 2015.[18] Ces chiffres peuvent être expliqués par les efforts précédemment menés pour lutter contre la résistance par différentes organisations ou autorités sanitaires nationales et internationales.[2, 4, 19–22]

En 2015, l'OMS a fait de la résistance aux antimicrobiens une priorité, et un plan d'action mondial a été élaboré selon le principe « One health », traduit par «Un monde, une santé» ou encore « Une seule santé », impliquant une coordination de nombreux secteurs et acteurs internationaux, parmi lesquels la médecine humaine et vétérinaire, l'agriculture, les finances, l'environnement et des consommateurs bien informés.[3, 23] Son but est de maintenir le plus longtemps possible et sans discontinuer la capacité de traiter et de prévenir les maladies infectieuses au moyen de médicaments sûrs et efficaces de qualité garantie, utilisés de manière responsable, et accessibles à tous ceux qui en ont besoin.[3] Ce plan d'action définit cinq objectifs principaux :

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

De son côté, le CDC a catégorisé depuis 2013 les menaces liées aux résistances en 4 niveaux : urgent, sérieux, inquiétant et, depuis 2019, à surveiller. En 2019, les menaces les plus urgentes sont : les *Acinetobacter* et les *Enterobactéries* résistants aux carbapénèmes ainsi que la résistance des *Candida auris*, de *Clostridium difficile* et de *Neisseria gonorrhoeae*.[2]

Quant à l'Union Européenne, elle a investi plus de 1.3 billions d'euros dans la recherche de lutte contre les résistances depuis 1999, reconnaissant l'importance du problème.[1] En novembre 2011, la Commission Européenne a adopté un premier plan d'action selon l'approche « One Health ». Celui-ci a été revu en 2017 conformément aux lignes directrices de l'OMS, avec comme objectif clé l'usage prudent des antimicrobiens dans les secteurs humains et animaliers.[1] Le suivi de la consommation des anti-infectieux ainsi que des résistances aux antimicrobiens au niveau des pays européens est assuré grâce aux systèmes de surveillance suivants : « European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network» (ESAC-Net) et « European Antimicrobial Resistance Surveillance Network » (EARS-Net). En collaboration avec l'ECDC, des directives sur l'usage prudent des antimicrobiens en santé humaine ont été développées. Ces dernières mettent l'accent sur la responsabilité qu'ont les autorités nationales, régionales et locales d'élaborer, de mettre en œuvre et de soutenir les politiques, actions et structures nécessaires pour garantir l'utilisation prudente des antimicrobiens.[24]

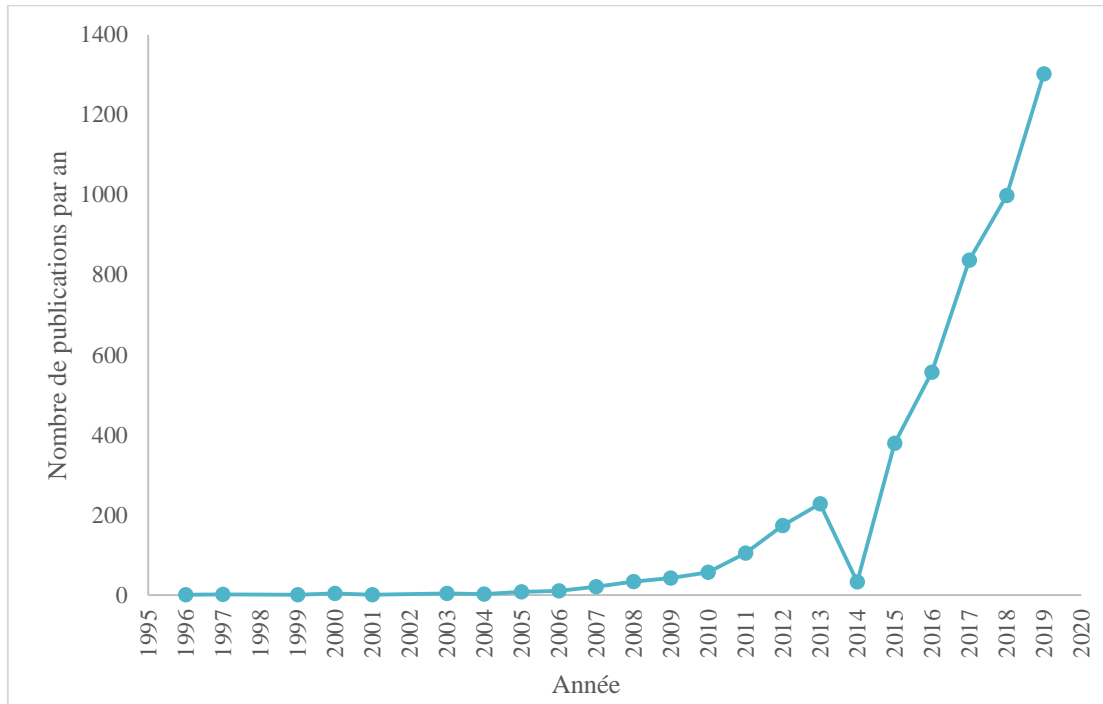
Antimicrobial stewardship (AMS)

Le terme anglais « antimicrobial stewardship » (AMS) n'a pas de traduction francophone et pourtant, il est très important de comprendre ce terme pour la suite. Dyar *et al.* a consacré une revue de la littérature de ce terme afin de proposer une définition cohérente et pertinente.[25] En effet, ils ont constaté que l'emploi de ce terme a été utilisé de manière exponentielle entre 2010 et 2019, et que la recherche actuelle de ce terme en texte libre dans Pubmed renvoie vers > 5000 références (Figure 1). La définition suivante a été proposée: « **antimicrobial stewardship** » (AMS) est **un ensemble cohérent d'actions garantissant une utilisation responsable des anti-infectieux (hyponyme : agents antimicrobiens)**. Cette définition permet d'inclure deux notions majeures qui s'inscrivent dans une approche « Un monde, une santé » :

- a) La responsabilisation de tous les acteurs allant du prescripteur au patient en passant par les gouvernements, le monde agricole, les firmes pharmaceutiques, etc.
- b) Les impacts des traitements anti-infectieux tant d'un point de vue individuel que collectif.

« Antimicrobial stewardship » (AMS) est traduit par « gestion en antibiothérapie » en Belgique et par « usage rationnel des antibiotiques » en France. Dans les deux cas, cela n'intègre pas les deux notions soulignées ci-dessus. De plus, les traductions francophones se focalisent sur la classe des antibiotiques et ne reprennent pas les autres anti-infectieux comme par exemples les antifongiques ou les antiviraux.

Figure 1. Nombre de publications avec la citation « antimicrobial stewardship » (AMS) par année sur Pubmed



Programmes AMS dans les hôpitaux

Au niveau des hôpitaux, un moyen de lutte contre ces phénomènes de résistance est de créer des programmes AMS, en accord avec les recommandations nationales et internationales. Ils existent depuis une vingtaine d'années et ils sont implémentés dans de nombreux pays avec ou sans cadre législatif.[26, 27] Le défi de tout programme AMS consiste à optimiser l'usage des anti-infectieux, tout en améliorant les objectifs cliniques (durée d'hospitalisation, morbidité/mortalité) et en limitant le risque d'effets indésirables, les coûts et la résistance aux agents antimicrobiens. Tout cela pour assurer à tous les patients qui en ont besoin, un accès durable aux thérapies efficaces.[28]

Dans la littérature actuelle, il existe de nombreux exemples de recommandations réalisées par des sociétés savantes ou différents gouvernements afin de développer et d'implémenter des programmes AMS dans les hôpitaux.[28–38] Un programme AMS doit idéalement s'articuler sur trois éléments principaux : des prérequis, des objectifs et des interventions.

a) Prérequis

Les recommandations incluent une série de prérequis avant de développer et d'implémenter un programme AMS au sein d'un hôpital.[28, 32, 33, 35] Cela commence par la création d'un groupe multidisciplinaire incluant un infectiologue, un pharmacien et un microbiologiste rémunérés pour leur fonction AMS. Un support de la direction médicale et une collaboration avec l'équipe d'hygiène hospitalière, la pharmacie et le comité médico-pharmaceutique sont également nécessaires. Le tableau 1 reprend les différents prérequis au développement d'un programme AMS élaborés par un groupe d'experts internationaux.[33] Il est évident que cette checklist sert de base de travail et qu'il n'est pas nécessaire d'attendre que l'ensemble des éléments soient respectés pour mettre en place un programme AMS.

Tableau 1. Prérequis pour un programme AMS adapté de Pulcini et al. (Traduction par C. Briquet et C. Vercheval) [33]

Elément de base	Checklist
Direction de l'hôpital et gestion des anti-infectieux	<ul style="list-style-type: none"> • La direction de votre hôpital a-t-elle identifié de manière formelle l'« antimicrobial stewardship » (AMS) comme étant un objectif prioritaire au sein de l'institution et l'a-t-elle inclus dans ses indicateurs de performance clés ? • Y a-t-il des ressources financières dédiées, durables et suffisantes pour les activités AMS (par exemple, un soutien en termes de salaire, de formation, ou encore un soutien informatique) ? • Est-ce que votre hôpital suit des normes (nationales ou internationales) concernant le personnel impliqué dans les activités AMS (par exemple : le nombre d'équivalent temps plein (ETP) par 100 lits pour les différents membres de l'équipe AMS) ?
Responsabilisation et responsabilités	<ul style="list-style-type: none"> • Votre hôpital a-t-il une stratégie/un programme AMS formel(le)/écrit(e) afin de garantir une utilisation appropriée des anti-infectieux ? • Votre hôpital a-t-il une structure organisationnelle multidisciplinaire officielle responsable de l'AMS (par exemple : un comité axé sur l'utilisation appropriée des anti-infectieux, un comité pharmaceutique, un comité de sécurité du patient ou une autre structure pertinente) ? • Y a-t-il un professionnel de la santé identifié en tant que chef des activités AMS au sein de votre hôpital et responsable pour l'implémentation du programme ? • Existe-t-il un document définissant clairement les rôles, les procédures de collaboration et les responsabilités des membres de l'équipe AMS ? • Des cliniciens, autres que ceux faisant partie de l'équipe AMS (par exemple: des soins intensifs, de médecine interne et de chirurgie) sont-ils impliqués dans le comité AMS ? • Le comité AMS émet-il de manière régulière (indiquer la fréquence minimum) un rapport spécifique comprenant par exemple des données sur l'utilisation des anti-infectieux et/ou les initiatives d'amélioration de prescription avec des objectifs/cibles mesurables à court et à long terme pour optimiser l'utilisation des anti-infectieux ? • Existe-t-il un document définissant clairement les procédures de collaboration entre l'équipe/le comité AMS et l'équipe/le comité de prévention et de contrôle des infections (comité d'hygiène) ?
Expertise disponible sur la gestion des infections	<ul style="list-style-type: none"> • Avez-vous accès à des services de laboratoire/d'imagerie et à des résultats rapides de manière à établir le diagnostic des infections les plus communes dans votre hôpital ? • Dans votre hôpital, y a-t-il ou avez-vous accès à des professionnels qualifiés et expérimentés (médecins, pharmaciens, infirmiers, etc.) en matière de gestion des infections (diagnostic, prévention et traitement) et de gestion des anti-infectieux souhaitant constituer une équipe AMS ?
Education et formation pratique	<ul style="list-style-type: none"> • Votre hôpital propose-t-il une gamme de ressources éducatives pour soutenir la formation du personnel en ce qui concerne l'optimisation de la prescription des anti-infectieux ? • Est-ce que les membres de l'équipe AMS reçoivent une formation régulière sur la prescription et la gestion des anti-infectieux ?

Autres actions visant une utilisation responsable des anti-infectieux

- Une équipe multidisciplinaire AMS est-elle disponible dans votre hôpital (par exemple : plus d'un membre du personnel qualifié prend-il en charge les décisions cliniques pour garantir l'utilisation appropriée des anti-infectieux) ?
- Votre hôpital soutient-il des activités/des stratégies avec des services adéquats de technologie de l'information ?
- Existe-t-il un formulaire pour les anti-infectieux dans votre hôpital (c'est-à-dire une liste d'anti-infectieux dont l'utilisation a été approuvée dans un hôpital, spécifiant si les médicaments sont sans restriction de prescription, avec restriction (l'approbation d'un membre de l'équipe AMS est requise) ou autorisée dans certaines conditions) ?
- Votre hôpital dispose-t-il de recommandations à jour en matière de gestion des infections (diagnostic, prévention et traitement), basées sur des guidances EBM (Evidence-Based Medicine) internationales/nationales et sur l'épidémiologie locale (lorsque cela est possible), afin de faciliter le choix des anti-infectieux (indication, agent, dose, voie, durée) pour des conditions cliniques communes ?
- Existe-t-il une politique écrite au sein de votre hôpital qui oblige les prescripteurs à documenter un plan anti-infectieux (comprenant l'indication, le nom, le dosage, la durée, la voie et l'intervalle d'administration) dans le dossier médical ou sur la prescription des anti-infectieux ?
- Est-ce que l'équipe AMS analyse/audite des agents anti-infectieux ou des conditions cliniques au sein de votre hôpital ?
- Les conseils des membres de l'équipe AMS sont-ils facilement disponibles pour les prescripteurs ?
- Dans votre hôpital, existe-t-il des tours réguliers se focalisant sur les infections et la prescription des anti-infectieux dans des départements spécifiques ?

Monitoring et surveillance (de manière continue)

- Est-ce que votre hôpital surveille la qualité de l'utilisation des anti-infectieux au sein des unités et/ou au sein de l'hôpital en général ?
- Est-ce que votre programme AMS surveille la compliance avec une ou plusieurs des interventions mises en place par l'équipe AMS (par exemple: l'indication figure dans le dossier médical pour toute prescription d'anti-infectieux) ?
- Est-ce que votre hôpital surveille les taux de sensibilité aux antibiotiques pour une gamme de bactéries clés ?
- Est-ce que votre hôpital surveille la quantité d'anti-infectieux prescrits/dispensés/achetés au sein d'une unité et/ou au niveau de tout l'hôpital ?

Rapports et Feedback (de manière continué-régulière)

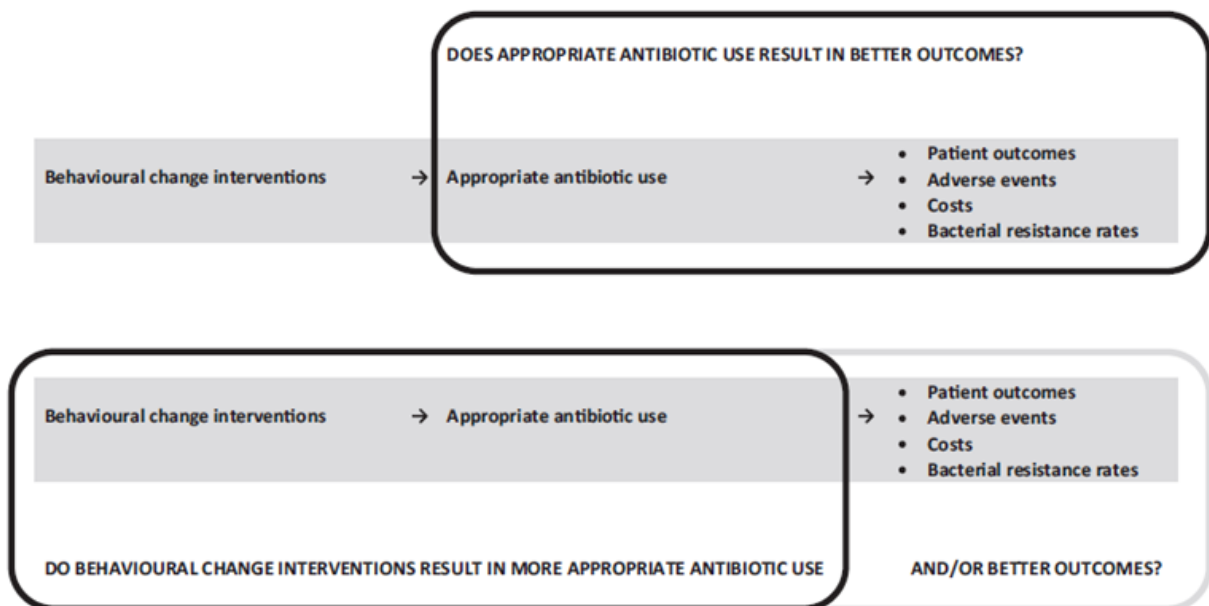
- Est-ce que votre programme AMS partage avec les prescripteurs des rapports spécifiques de votre hôpital sur la quantité d'anti-infectieux prescrits/dispensés/achetés ?
- Est-ce que votre programme AMS partage avec les prescripteurs des rapports spécifiques sur les taux de sensibilité aux antibiotiques au sein de l'hôpital ?
- Est-ce que les résultats des audits concernant la qualité et l'utilisation appropriée des anti-infectieux sont communiqués directement aux prescripteurs ?

Les recommandations guident également sur les activités de l'équipe AMS. Ces activités doivent répondre aux deux questions suivantes :

1. Les objectifs mis en place par le programme AMS ont-ils un impact sur des critères d'évaluation (résultats cliniques, effets indésirables, coûts, taux de résistance bactérienne) ?
2. Les interventions développées par le programme AMS permettent-elles d'atteindre les objectifs souhaités?

La Figure 2, de Hulscher et al., décrit bien les deux volets.[39]

Figure 2. Objectifs et interventions d'un programme AMS selon Hulscher et al.[39]



b) Objectifs

Quels sont les objectifs d'un programme AMS ?

Les objectifs d'un programme AMS sont à la fois de réduire l'utilisation inutile des anti-infectieux et d'améliorer leur utilisation en terme d'indication, de choix et d'utilisation (durée, dose, voie d'administration, etc.) pour chaque patient. Brièvement, un programme AMS promeut l'usage du bon agent antimicrobien, à la bonne dose, à la bonne voie d'administration, au bon moment et à la bonne durée.

La capacité de mesurer l'utilisation appropriée des anti-infectieux est une des exigences d'un programme AMS afin de fixer des priorités et de cibler une amélioration constante. L'utilisation d'indicateurs de qualité permet de surveiller cet usage. Les recommandations dans le domaine de l'infectiologie reflètent les connaissances actuelles et, par définition, l'utilisation appropriée des anti-infectieux. Les recommandations disponibles (par exemple : la Société européenne de microbiologie et de maladies infectieuses (ESCMID) ou la Société américaine des maladies infectieuses (IDSA)) peuvent être utilisées pour développer ces indicateurs de qualité.

Ces 10 dernières années, beaucoup d'indicateurs ont été développés dans le domaine de l'antibiothérapie. En 2017, une revue systématique des indicateurs de qualité utilisés pour mesurer l'usage approprié des antibiotiques chez les patients hospitalisés a été réalisée par Kallen et al.[40] Quatorze études ont été sélectionnées dans lesquelles 200 indicateurs de qualité sont développés : 17 indicateurs de structure et 183 indicateurs de processus. Les indicateurs les plus fréquemment mentionnés concernaient, dans l'ordre, le choix du traitement empirique selon les recommandations (71% des études), suivi par le passage de la voie intraveineuse à la voie orale (64% des études), le prélèvement d'une paire d'hémocultures (57% des études) et la désescalade thérapeutique sur base des résultats microbiologiques (57% des études). La plupart du temps, les indicateurs de qualité sont développés pour des infections spécifiques comme les infections respiratoires hautes, les infections urinaires ou encore en cas de sepsis. Dans la majorité des études (60%), la méthode Delphi a été réalisée afin d'obtenir un consensus parmi une équipe multidisciplinaire d'experts, parfois internationaux. Seul un petit nombre d'études (5/14, 36%) a validé les indicateurs de qualité par une évaluation sur le terrain (évaluation clinimétrique).

Enfin, Kallen et al. proposent les indicateurs de qualité développés par (1) Van den Bosch et al. en 2016 et (2) par le projet européen AB-Drive (« Driving Reinvestment in Research and Development and Responsible Antibiotic Use »).[41–43] Van den Bosch et al. ont développé et validé sur le terrain un set d'indicateurs de qualité qui peuvent être utilisés de manière générale. Globalement, ils mesurent l'utilisation appropriée des antibiotiques pour des patients hospitalisés (hors soins intensifs) traités pour une suspicion d'infection bactérienne.[41, 42] Le projet AB-Drive a proposé un set complet d'indicateurs de qualité mais une évaluation clinimétrique est nécessaire pour les valider dans la pratique quotidienne.[43]

Une utilisation appropriée des anti-infectieux a-t-elle un impact sur des critères d'évaluation (résultats cliniques, effets indésirables, coûts, taux de résistance bactérienne) ?

En 2016, une revue systématique et une méta-analyse ont été réalisées afin d'évaluer si une utilisation appropriée des antibiotiques améliore les critères d'évaluation (résultats cliniques, effets indésirables, coûts et taux de résistance bactérienne) (Tableau 2).[44] Cent quarante-cinq études ont été incluses comportant des données sur 9 des 14 indicateurs sélectionnés. En général, la qualité des données était faible et l'hétérogénéité entre les études variait de modérée à élevée. Cependant, pour 6 indicateurs de qualité, les preuves, qui étaient de faible qualité ont montré des bénéfices significatifs pour un ou plus des 4 critères d'évaluation sélectionnés : le traitement empirique selon les recommandations, la désescalade thérapeutique, le passage de la voie intraveineuse à la voie orale, le suivi thérapeutique pharmacologique, l'utilisation d'une liste d'antibiotiques avec restriction de prescription et les consultations au lit du patient. Les preuves, toujours de faible qualité, étaient moins claires pour 3 indicateurs de qualité : l'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale, l'arrêt de l'antibiothérapie en cas de diagnostic infectieux non confirmé et l'accès à des recommandations locales. Aucun article n'a été trouvé pour les autres indicateurs de qualité.

Tableau 2. Indicateurs de qualité confrontés aux données de l'évaluation clinique (selon Hulscher et al.)[39]

Evaluation clinique	Indicateur
Preuves (de faible qualité) montrant un bénéfice significatif sur ≥ 1 des 4 critères d'évaluation*	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrire un traitement empirique selon les recommandations (40 études) • Modifier l'antibiothérapie selon les résultats microbiologiques (25 études) • Passer de la voie intraveineuse à la voie orale après 48-72 heures de traitement sur base de conditions cliniques et quand le traitement oral est possible (18 études) • Réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique (17 études) • Utiliser une liste d'antibiotiques avec restriction de prescription (limitation du formulaire thérapeutique ou besoin d'une préautorisation et justification) (30 études) • Réaliser des consultations au lit du patient dans certaines conditions cliniques (7 études)
Preuves (de faible qualité) des bénéfices étant moins claires	<ul style="list-style-type: none"> • Présence d'un antibioguide local (1 étude) • Arrêter les antibiotiques si diagnostic infectieux non confirmé (3 études) • Adapter les posologies en cas d'insuffisance rénale (5 études)
Aucune étude	<ul style="list-style-type: none"> • Notifier au dossier médical les renseignements concernant l'antibiothérapie en début de traitement • Réaliser des cultures au site de l'infection avant de commencer l'antibiothérapie • Prélever une paire d'hémocultures avant de commencer l'antibiothérapie • Recommandations locales en accord avec les recommandations nationales • Mesurer l'adhésion du patient à la prescription d'antibiotique

* résultats cliniques, effets indésirables, coûts et taux de résistance bactérienne

c) Interventions

Quelles sont les interventions à mettre en place par un programme AMS ?

Actuellement, il n'y a pas de recommandations claires à ce sujet. Cela est expliqué par le manque d'étude de type randomisée contrôlée dans le domaine AMS.[31] Très souvent critiquées, les études ne sont pas de haute qualité.[45–47] De plus, il est difficile de transposer les interventions développées dans la littérature scientifique dans un contexte spécifique. En effet, ce qui marche dans un pays ou une institution ne marche pas spécialement dans un(e) autre. Un copier/coller pourrait s'avérer un échec.

Néanmoins, la littérature nous apporte des éléments de réponse. Premièrement, le groupe « Effective Practice and Organisation of Care » (EPOC) de la Cochrane a développé une taxonomie des interventions des systèmes de santé afin de les définir et de les classer en différentes catégories.[48, 49] Une de leur revue systématique s'est penchée à plusieurs reprises sur les interventions visant à l'amélioration de la prescription des antibiotiques en milieu hospitalier.[50, 51] La version précédente avait classé les interventions en 3 catégories (restrictives, structurelles et persuasives) et elle avait démontré que les interventions restrictives ont un impact plus important et rapide que les interventions dites persuasives. La revue suggérait d'utiliser les interventions restrictives quand le besoin est urgent, tout en les combinant à des interventions persuasives car leurs impacts cliniques à 12 mois sont identiques.[50] Dans la dernière version, ils ont classé les interventions en 5 catégories (éducatives, persuasives, restrictives, structurelles et facilitatrices – Tableau 3) et ils ont investigué l'effet de deux interventions : les interventions restrictives et les facilitatrices.[51] Dans leurs conclusions, ils soulignent que les interventions restrictives et facilitatrices ont une efficacité comparable. De plus, les interventions facilitatrices améliorent constamment l'effet des autres interventions, même de celles qui incluent une composante restrictive. Les interventions qui fournissent des conseils et un retour d'information aux cliniciens sont plus efficaces pour améliorer la prescription des antibiotiques en comparaison avec les interventions qui n'incluent pas ces informations. Ils constatent que 7 études ont suscité des inquiétudes concernant les interventions restrictives qui, pour les auteurs, peuvent entraîner un retard de prescription des traitements et une dégradation de la relation de confiance entre les infectiologues et autres cliniciens.[51]

Tableau 3. Interventions selon Davey et al.[51]

Catégorie	Définition	Type d'intervention
Education	Accroître les connaissances ou la compréhension	Distribution de matériel éducatif Séminaire Action éducative
Persuasion	Utiliser la communication pour induire des sentiments positifs ou négatifs ou pour inciter à l'action	Action éducative
Restriction	Utiliser des règles pour diminuer la possibilité de pratiquer le comportement visé (ou d'amplifier ce comportement en diminuant la possibilité d'adopter des comportements concurrents)	Restriction par retrait Préautorisation Substitution thérapeutique Arrêt automatique
Structure	Changer l'environnement de travail	Rappels comme des posters, des brochures, etc. Nouveaux tests diagnostic
Facilitation	Augmenter les moyens / Réduire les barrières pour accroître la capacité ou les occasions	Audit avec retour d'information Aide à la décision via des systèmes informatisés ou des rappels déclenchés par des actions ou des événements liés au comportement visé Action éducative visant à analyser et recommander des changements

Deuxièmement, Hulscher et al. ont réalisé en 2017 une revue systématique de la littérature afin d'évaluer l'efficacité des interventions menant vers un changement de comportement des professionnels de la santé, en terme d'utilisation appropriée des anti-infectieux, de résultats cliniques/microbiologiques et/ou de coûts.[39] Ils concluent que toute intervention ou combinaison d'interventions menant à un changement de comportement peut contribuer à assurer une utilisation appropriée des anti-infectieux et donc, à améliorer les résultats cliniques. Selon eux, des études comparant une intervention spécifique versus aucune intervention, afin de démontrer qu'un changement de comportement relatif à l'utilisation appropriée des anti-infectieux peut améliorer des résultats cliniques, ne sont plus nécessaires. Cependant, il est primordial de développer et de tester des interventions dites « planifiées », où une évaluation des probables barrières et facilitateurs est réalisée au préalable. Pour cela, les auteurs proposent de recourir aux bases théoriques fournies par les sciences du comportement tout en utilisant une méthodologie robuste, en décrivant les interventions, en incorporant le coût et les processus, ainsi que les effets à court et long terme des interventions.[39]

Troisièmement, l'IDSA recommande vivement aux équipes AMS les deux interventions suivantes afin d'améliorer l'utilisation des anti-infectieux: des audits prospectifs avec retour d'information et/ou la préautorisation.[28, 31] Selon eux, le plan d'action de l'équipe AMS doit décider d'inclure une stratégie ou une combinaison de stratégies en fonction des ressources disponibles. Il est intéressant de souligner que pour l'EPOC Cochrane l'audit prospectif avec retour d'information recommandé par l'IDSA n'est pas un retour d'information comme suggéré par la taxonomie de l'EPOC Cochrane. Ils le catégorisent comme une intervention de type : action éducative visant à analyser et recommander des changements.

Situation belge

La Belgique a été un des premiers pays européens à instaurer en juillet 1999 par Arrêté Royal (A.R.) une commission nationale de coordination de la politique antibiotique, la BAPCOC (« Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee ») en réaction à la surconsommation des antibiotiques et l'augmentation du nombre de résistance. Cinq groupes de travail ont vu le jour : médecine ambulatoire, médecine vétérinaire, sensibilisation, médecine hospitalière, plateforme fédérale d'hygiène hospitalière. En 2002, le groupe de travail médecine hospitalière a élaboré un projet pilote pour développer des programmes AMS dans 36 hôpitaux.[52] Après une expérience positive, les programmes AMS se sont élargis au niveau national en juillet 2007 avec un cadre légal et un financement depuis 2008 (A.R. du 12 février 2008 modifiant l'A.R. du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée).[53]

Conformément aux Arrêtés Royaux, un groupe de gestion pluridisciplinaire de l'antibiothérapie (GGA) est obligatoire dans toutes structures hospitalières de 150 lits ou plus. Il est créé au sein du comité médico-pharmaceutique (CMP) et il est composé au minimum, des membres suivants : un délégué à la gestion de l'antibiothérapie, un médecin hygiéniste, un médecin ou un pharmacien spécialiste en biologie clinique, un médecin spécialiste en infectiologie clinique et/ou microbiologie médicale et un pharmacien hospitalier. Le délégué à la gestion de l'antibiothérapie est soit un médecin spécialiste ayant une compétence particulière en infectiologie clinique et/ou en microbiologie médicale ; soit un pharmacien hospitalier ou un pharmacien porteur du diplôme de spécialiste en biologie clinique. Le GGA assume les missions relatives aux médicaments anti-infectieux : mettre à jour la partie anti-infectieux du formulaire thérapeutique, réaliser des recommandations, limiter l'utilisation excessive, éduquer les professionnels de la santé, réaliser des audits, suivre les consommations et les résistances, réaliser un rapport annuel.

Le groupe de travail médecine hospitalière de la BAPCOC encadre les GGA et leur fournit le soutien scientifique tandis que Sciensano (fusion de l'Institut scientifique de Santé publique (ISP) et du Centre d'Étude et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques (CERVA) depuis 2018) propose le service « Infections liées aux soins et antibiorésistance » (NSIH) garantissant aux GGA le suivi des consommations des anti-infectieux et des résistances aux agents antimicrobiens.

Rôle du pharmacien

Dans les années nonante et deux mille, des programmes hospitaliers AMS ont été créés et implémentés dans de nombreux pays dont la Belgique comme précédemment expliqué. En général, ils ont été conduits par des pharmaciens aux Etats-Unis et, par des infectiologues ou des microbiologistes souvent accompagnés d'un pharmacien en Europe.[25] Les premières recommandations américaines sur les programmes AMS ont clairement établi que le pharmacien clinicien spécialisé en maladies infectieuses est un des membres principaux d'une équipe AMS et qu'il doit être rémunéré pour ces activités.[28] Actuellement, la majorité des recommandations préconise l'implication d'un pharmacien comme membre de l'équipe AMS.[28, 31–33, 54, 55] L'A.R. de juin 2008 ne déroge pas à cette règle : le GGA doit être composé au minimum d'un pharmacien hospitalier.[56] Aucune précision sur sa formation et son expérience n'est intégrée dans l'A.R. contrairement aux recommandations américaines, anglaises et australiennes qui soulignent la nécessité d'être expérimenté en pharmacie clinique mais également en maladies infectieuses.[28, 55, 57, 58] Aux Etats-Unis, il existe une formation officielle sur deux années pour devenir pharmacien clinicien spécialisé en maladies infectieuses.[59, 60] En Belgique, le programme de formation du master de spécialisation en pharmacie hospitalière a été allongé de 1 à 3 ans à partir de 2013-2014 permettant l'intégration d'une formation suffisante en pharmacie clinique. [61] Concernant les connaissances en infectiologie, le pharmacien peut décider, avec le soutien de sa direction médicale et de son GGA, de les améliorer en participant à des cours interuniversitaires ou des congrès, bien que cela ne soit pas toujours spécifique pour des pharmaciens, ou en devenant délégué du GGA. Dans ce cas, il doit suivre une formation complémentaire concernant les principes et les méthodes de l'antibiothérapie.[56] Cette formation complémentaire se fait au nord et au sud du pays, c'est-à-dire en néerlandais et en français. Au niveau francophone, elle est organisée une année sur deux par un collège interuniversitaire de l'Université Catholique de Louvain, l'Université de Liège et l'Université Libre de Bruxelles en collaboration avec la BAPCOC. Le programme du cours se déroule en général d'octobre à mai à raison d'une journée par mois pendant 6 mois.

Selon l'A.R. de juin 2008, le pharmacien hospitalier ne peut pas devenir le leader de l'équipe AMS, c'est-à-dire le président du GGA. De plus, il n'est pas spécifiquement engagé pour son activité AMS et son temps de travail dédié à l'AMS n'est pas clairement défini.[56] Chaque hôpital belge, ayant un nombre de lits supérieur à 150, choisit un pharmacien de l'équipe officinale, définit sa contribution en termes d'équivalent temps plein (ETP) et veille à ce que le pharmacien reçoive une formation adéquate, conformément aux exigences nationales si celui-ci devient délégué du GGA.

Concernant leurs rôles et responsabilités, ils varient d'un pays à l'autre mais également d'une organisation à une autre selon le programme AMS établi.[62] Dans l'A.R., il n'existe pas des missions spécifiques pour le pharmacien.[56] Cependant, certains aspects sont répandus comme par exemples la surveillance des données de consommation ou l'optimisation de l'usage des anti-infectieux. Dans le Tableau 4, en fonction des missions légales d'un GGA, les rôles d'un pharmacien AMS, basés sur la littérature, sont développés de façon non exhaustive.[55–57, 63–65] Plusieurs études ont démontré l'impact positif du pharmacien dans les équipes AMS, surtout lorsqu'aucun infectiologue n'était disponible.[55, 66, 67] Il est important de souligner que tous les pharmaciens, même s'ils ne font pas partie intégrante de l'équipe AMS, ont un rôle clé dans l'AMS au vu de leurs fonctions. En effet, ils ont des opportunités quotidiennes pour améliorer l'utilisation des anti-infectieux comme par exemples l'adhésion aux recommandations locales ou nationales, le respect des bonnes pratiques de prescription (posologies, durée, interactions médicamenteuses, etc.), le passage de la voie intraveineuse à la voie orale, le suivi des dosages plasmatiques, la notification des effets indésirables liés aux antimicrobiens, etc.[62, 68] Certaines études discutent du travail quotidien des pharmaciens sous-estimé dans la littérature.[68] Dans tous les cas, il est important de définir les rôles et responsabilités de chaque membre de l'équipe officinale afin d'éviter un chevauchement d'activités.[69]

Finalement, la contribution d'un pharmacien, si possible un pharmacien clinicien, est essentielle dans un programme AMS. Il requiert une expertise en maladies infectieuses, une bonne collaboration avec les autres membres de l'équipe AMS, un support des médecins et de la direction médicale ainsi que du temps pour se familiariser à l'AMS.

Tableau 4. Rôles du pharmacien AMS en fonction des missions légales d'un GGA et basés sur la littérature scientifique

Missions légales GGA	Rôles du pharmacien AMS
Formulaire thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> • Gestion de l'ajout de nouveaux anti-infectieux selon les guidances EBM internationales/nationales • Mise à jour régulière des anti-infectieux disponibles selon les guidances EBM internationales/nationales
Recommandations et procédures	<ul style="list-style-type: none"> • Participation à l'élaboration, la diffusion et l'implémentation (1) de recommandations locales sur l'usage des anti-infectieux et, (2) de procédures AMS (exemples: passage de la voie intraveineuse à la voie orale, préautorisation, arrêt automatique, restriction d'anti-infectieux, etc.) • Support et aide à maintenir les recommandations/procédures à jour
Usage responsable	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilité d'avis pharmaceutiques spécialisés pour un usage rationnel des anti-infectieux • Participation à des tours réguliers se focalisant sur les infections et/ou la prescription des anti-infectieux dans des départements spécifiques • Suivi des résultats des dosages plasmatiques et avis • Participation aux campagnes de sensibilisation AMS
Education	<ul style="list-style-type: none"> • Education du personnel médical (médecins, pharmaciens, infirmiers, etc.) sur l'usage responsable des anti-infectieux
Audit	<ul style="list-style-type: none"> • Participation aux audits afin d'évaluer et d'améliorer le programme AMS mis en place (surveillance de la qualité d'utilisation des anti-infectieux au sein des unités et/ou au sein de l'hôpital en général ou surveillance de la compliance avec une ou plusieurs interventions mises en place par l'équipe AMS) • Retour d'information vers les professionnels de la santé
Surveillance	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance des données de consommation • Elaboration et diffusion des rapports de consommation • Collaboration avec l'équipe/le comité de prévention et de contrôle des infections pour la surveillance de l'épidémiologie locale
Rapport	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboration et diffusion des rapports AMS • Communication vers la direction médicale
Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche clinique AMS et publication • Participation à l'hospitalisation à domicile (OPAT) • Formation régulière sur la prescription et la gestion des anti-infectieux • Suivi de la littérature AMS • Collaboration avec les différents services de l'hôpital (microbiologie, infectiologie, informatique, etc.)

Objectifs et présentation de la thèse

Avant de participer au projet pilote des GGA lancé par la BAPCOC en 2002, le CHU de Liège avait déjà implémenté un comité d'antibiothérapie afin de maîtriser les conséquences de l'usage des antibiotiques. Celui-ci était constitué de pharmaciens hospitaliers, de bactériologistes et de médecins spécialisés en hygiène hospitalière. Par la suite, un pharmacien, et plus spécifiquement un pharmacien clinicien, a été engagé fin 2010 afin de renforcer le groupe et de mener la mission du délégué du GGA. Il a pu se spécialiser en maladies infectieuses et se familiariser avec les concepts de l'AMS en participant à plusieurs formations dont celle pour devenir délégué du GGA.

Le présent travail illustre l'intérêt et le rôle du pharmacien clinicien au sein du GGA. Pour cela, quatre travaux ayant mené à publication sont présentés dans ce manuscrit correspondant à ces différentes missions légales. Ils sont regroupés en deux thématiques. La première aborde la promotion du bon usage des anti-infectieux (chapitres 2 et 3) et la seconde le développement et la validation de nouvelles pratiques cliniques (chapitres 4 et 5).

Promotion du bon usage des anti-infectieux

Le GGA du CHU de Liège participe régulièrement aux audits de prévalence recommandés par la BAPCOP. Ceux-ci ont généralement pour but d'analyser les prescriptions d'agents anti-infectieux et d'identifier des cibles d'amélioration.

Suite à la participation d'un audit européen de prévalence des infections nosocomiales et de l'utilisation des antimicrobiens en 2011, le GGA s'est questionné sur la reproductibilité des audits menés localement ainsi que sur le manque d'interventions mises en place après ceux-ci. Afin de répondre aux critiques et en prenant en compte le nombre limité de ressources humaines, il a été décidé d'auditer la qualité de documentation des antibiothérapies dans les dossiers médicaux informatisés avant et après la mise en place d'une combinaison d'interventions. Ce premier travail, qui fait l'objet du chapitre 2 de cette thèse, est un moyen mis en œuvre par le GGA pour conscientiser les équipes médicales aux bons choix thérapeutiques. Il apparaît en effet que la documentation dans les dossiers est une première étape indispensable à toute démarche qui se veut réfléchie. Elle incite par la même occasion à la justification des décisions.

En 2015, la participation du GGA à l'étude mondiale de prévalence ponctuelle de la consommation et de la résistance aux antimicrobiens a permis de souligner une utilisation importante et non justifiée de nystatine sous forme de bain de bouche. Le GGA a alors diligenté une enquête interne pour comprendre ce problème et l'utilisation de bains de bouche à la nystatine a ainsi été mise en question au sein de l'institution. Ce deuxième travail (chapitre 3) définit le bon usage de la nystatine dans son indication principale : la candidose oropharyngée. Il permet également de partager avec les autres GGA du pays quelques recommandations pratiques institutionnelles.

Développement et validation de nouvelles pratiques cliniques

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques temps dépendants c'est-à-dire que le paramètre prédictif de l'efficacité est le temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI), et plus précisément les concentrations sériques de la fraction libre (c'est-à-dire non liée aux protéines plasmatiques). Ce paramètre propre aux antibiotiques temps-dépendants est à l'origine de la mise en place des perfusions prolongées ou continues des bêta-lactamines et il est prôné par le GGA du CHU de Liège.

La céfuroxime est une céphalosporine de deuxième génération appartenant à la famille des bêta-lactamines. Le secteur de la chirurgie cardiaque utilise depuis plusieurs années une perfusion continue sur 24 heures de 4.5 g de céfuroxime débutant avant l'induction de l'anesthésie et se poursuivant jusqu'au lendemain de l'intervention en recourant à une solution de 90 mg/mL. Pour que le GGA soutienne cette pratique, il fallait contrôler la stabilité sur 24 heures de cette solution à haute concentration. Ce troisième travail (chapitre 4) détaille cette analyse de stabilité.

La céfépime est quant à elle une céphalosporine de quatrième génération appartenant également à la famille des bêta-lactamines. Elle fait partie des choix thérapeutiques à plusieurs endroits des recommandations locales de l'hôpital (« Antibioguide » du CHU de Liège). La perfusion continue sur 24 heures de céfépime à 4 g/jour après une dose de charge de 2 grammes a été choisie par le GGA en espérant réduire le risque de neurotoxicité que provoque parfois l'accumulation de cet antibiotique, tout en optimisant son efficacité. Etant donné que les recommandations ne sont pas encore parfaitement basées sur des études publiées, le GGA a décidé de faire le relevé des suivis thérapeutiques pharmacologiques (STP ou « therapeutic drug

monitoring », TDM) des patients sous perfusion continue de céfépime à 4 g/jour. Cette quatrième et dernière étude de ce travail doctoral investigate la neurotoxicité liée à ce type de perfusion et un seuil de toxicité est ainsi recherché.

L'activité du GGA est ainsi une somme de questionnements menant à enquêtes, analyses, études puis décisions pouvant explorer des domaines très différents mais qui tous ont un rapport direct avec le bon emploi des anti-infectieux au sein de l'hôpital. Le pharmacien clinicien justifie ici sa place et sa contribution.

Références

1. The European Commission (2017) A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). Eur Comm Last visit:24
2. Frieden T (2019) Antibiotic resistance threats in the United States. *Centers Dis Control Prev* 114
3. OMS (2015) Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens, 26 mai 2015.
4. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al (2013) Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 13:1057–1098
5. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJV (2016) Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 387:176–187
6. Pulcini C, Bush K, Craig WA, Frimodt-Møller N, Grayson ML, Mouton JW, Turnidge J, Harbarth S, Gyssens IC (2012) Forgotten antibiotics: An inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia. *Clin Infect Dis* 54:268–274
7. Pulcini C, Mohrs S, Beovic B, Gyssens I, Theuretzbacher U, Cars O (2017) Forgotten antibiotics: a follow-up inventory study in Europe, the USA, Canada and Australia. *Int J Antimicrob Agents* 49:98–101
8. Durand GA, Raoult D, Dubourg G (2019) Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 53:371–382
9. Mouton JW, Ambrose PG, Canton R, Drusano GL, Harbarth S, MacGowan A, Theuretzbacher U, Turnidge J (2011) Conserving antibiotics for the future: New ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist Updat* 14:107–117
10. Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW (2015) Use of old antibiotics now and in the future from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Clin Microbiol Infect* 21:881–885
11. Talbot GH, Jezek A, Murray BE, Jones RN, Ebright RH, Nau GJ, Rodvold KA, Newland JG, Boucher HW (2019) The infectious diseases society of America's 10 × '20 initiative (10 new systemic antibacterial agents US food and drug administration approved by 2020): Is 20 × '20 a possibility? *Clin Infect Dis* 69:1–11

12. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J (2009) Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48:1–12
13. McGowan JE (2001) Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 7:286–292
14. Cosgrove SE, Carmeli Y (2003) The Impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes. *Clin Infect Dis* 36:1433–1437
15. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen JA, Klugman K, Davies S (2016) Access to effective antimicrobials: A worldwide challenge. *Lancet* 387:168–175
16. World Bank (2016) Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future (Discussion Draft). *World Bank Rep* 2:1–132
17. Leroy R, Christiaens W, Maertens de Noordhout C, Hanquet G (2019) Proposals for a more effective antibiotic policy in Belgium - Report.
18. Wang H, Naghavi M, Allen C, et al (2016) Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388:1459–1544
19. WHO (2001) Organization World Health. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. *World Heal Organ WHO/CDS/CS:105*
20. TAFTAR (2011) Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance Recommendations for future collaboration between the USA and EU. *Transatl. Taskforce Antimicrob. Resist.*
21. Gould IM (2001) Minimum antibiotic stewardship measures *Clin Microbiol Infect Suppl* 7:22–26
22. Carlet J (2015) The World Alliance Against Antibiotic Resistance: Consensus for a Declaration. *Clin Infect Dis* 60:1837–1841
23. Årdal C, Outtersen K, Hoffman SJ, et al (2016) International cooperation to improve access to and sustain effectiveness of antimicrobials. *Lancet* 387:296–307
24. European Centre for Disease Prevention and Control (2017) EU guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health. *Eur Comm Heal Food Saf* 1–21
25. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C, Study E (2017) What is antimicrobial stewardship ? *Clin Microbiol Infect* 23:793–798

26. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, Nathwani D (2014) An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 70:1245–1255
27. Beović B, Pulcini C, Dumartin C, et al (2018) Legal framework of antimicrobial stewardship in hospitals (LEASH): a European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) cross-sectional international survey. *Int J Antimicrob Agents* 52:616–621
28. Dellit TH, Owens RC, McGowan Jr. JE, et al (2007) Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 44:159–177
29. Allerberger F, Mittermayer H (2008) Antimicrobial stewardship. *Clin Microbiol Infect* 14:197–199
30. Owens R. (2008) Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 61:110–128
31. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al (2016) Implementing an Antibiotic Stewardship Program : Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 62:51–77
32. Mendelson M, Morris AM, Thursky K, Pulcini C (2019) How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. *Clin Microbiol Infect.*
33. Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, Trett A, Charani E, Goff DA, Harbarth S, Hinrichsen SL, Mendelson M, Nathwani D (2019) Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes : a consensus approach. *Clin Microbiol Infect* 25:20–25
34. (2019) Antimicrobial stewardship in Australian health care. *JAC-Antimicrobial Resist.*
35. Redfield RR, Khabbaz R (2019) Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs is a publication of The National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases within the Centers for Disease Control and Prevention.
36. (2019) Antimicrobial Stewardship—a practical guide to implementation in hospitals. *JAC-Antimicrobial Resist* 1:2019
37. Allerberger KDWF, Apfalter SAP, Eckmanns HRBT (2016) Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital : a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection* 44:395–439

38. Macdougall C, Polk RE (2005) Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev.*18:638–656
39. Hulscher ME, Prins JM (2017) Antibiotic stewardship : does it work in hospital practice ? A review of the evidence base. *Clin Microbiol Infect* 23:799–805
40. Kallen MC, Prins JM (2017) A systematic review of quality indicators for appropriate antibiotic use in hospitalized adult patients. *Infectious Disease Reports* 9:13–17
41. Van Den Bosch C, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher MEJL (2015) Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clin Infect Dis* 60:281–291
42. Van Den Bosch C, Hulscher ME, Natsch S, Wille J, Prins JM, Geerlings SE (2016) Applicability of generic quality indicators for appropriate antibiotic use in daily hospital practice : a cross-sectional point-prevalence multicenter study. *Clin Microbiol Infect* 22:888.e1-888.e9
43. Monnier A, Schouten J, Le Maréchal M, et al (2018) Quality indicators for responsible antibiotic use in the inpatient setting: A systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother* 73:vi30–vi39
44. Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW, et al (2016) Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 16:847–856
45. Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P (2003) Room for improvement: A systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother* 52:764–771
46. De Kraker MEA, Abbas M, Huttner B, Harbarth S (2017) Good epidemiological practice: a narrative review of appropriate scientific methods to evaluate the impact of antimicrobial stewardship interventions. *Clin Microbiol Infect* 23:819–825
47. Pulcini C, Huttner A (2018) CMI policy on antimicrobial stewardship research. *Clin Microbiol Infect* 24:91–92
48. Cochrane (2015) EPOC Taxonomy – topics list. 1–11
49. Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). The EPOC taxonomy of health systems interventions. EPOC Resources for review authors.
50. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M (2013) Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database Syst*

51. Davey P, Ca M, Cl S, Charani E, Mcneil K, Brown E, Im G, Cr R, Michie S (2017) Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database Syst*
52. Van Gastel E, Costers M, Peetermans WE, Struelens MJ (2010) Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: A self-reporting survey. *J Antimicrob Chemother* 65:576–580
53. Van Gastel E, Balligand E, Costers M, Magerman K (2015) Antibiotic management teams in Belgian hospitals: continued improvement in the period from 2007 to 2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34:673–677
54. Pollack ALA, Plachouras D, Gruhler H, Sinkowitz-cochran R (2015) Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) Summary the modified Delphi process for common structure and process indicators for hospital antimicrobial stewardship programs. 1–5
55. (2018) Antimicrobial stewardship in Australian health care. doi: 10.1093/jacamr/dlz010
56. *Moniteur belge* (1991) Arrêté royal fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée. 1991:5965
57. Gilchrist M, Wade P, Ashiru-Oredope D, Howard P, Sneddon J, Whitney L, Wickens H (2015) Antimicrobial Stewardship from Policy to Practice: Experiences from UK Antimicrobial Pharmacists. *Infect Dis Ther* 4:51–64
58. Sneddon J, Gilchrist M, Wickens H (2014) Development of an expert professional curriculum for antimicrobial pharmacists in the UK. *J Antimicrob Chemother* 70:1277–1280
59. Ernst, Erika J; Klepser, Michael E; Bosso JA et al. (2009) Recommendations for Training and Certification for Pharmacists Practicing , Mentoring , and Educating in American College of Clinical Pharmacy. *J Hum Pharmacol Drug Ther* 29:482–488
60. Gauthier TP, Worley M, Laboy V, Hernandez L, Unger NR, Sherman EM, Frederick C, Aragon L (2015) Clinical infectious diseases pharmacists in the united states: A problem of both supply and demand. *Clin Infect Dis* 60:826–827
61. A. Spinewine AS (2018) Evolution de la pharmacie clinique dans les hôpitaux belges. *J. Pharm. Belg.* 3:
62. Weier N, Tebano G, Thilly N, Demoré B, Pulcini C, Zaidi STR (2018) Pharmacist participation in antimicrobial stewardship in Australian and French hospitals: A cross-sectional nationwide survey. *J Antimicrob Chemother* 73:804–813

63. Drew RH (2009) Antimicrobial Stewardship Programs: How to Start and Steer a Successful Program. 15:
64. Fortin R (2018) Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. *Med Clin North Am* 102:929–936
65. Garau J, Bassetti M (2018) Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm* 40:948–952
66. Von Gunten (2007) Clinical and economic outcomes of pharmaceutical services related to antibiotic use : a literature review. *Pharm World* 29:146–163
67. Goff DA, Rybak MJ (2015) Global Antimicrobial Stewardship: Challenges and Successes from Frontline Stewards. *Infect Dis Ther* 4:1–3
68. Broom A, Plage S, Broom J, Kirby E, Adams J (2016) A qualitative study of hospital pharmacists and antibiotic governance: Negotiating interprofessional responsibilities, expertise and resource constraints Organization, structure and delivery of healthcare. *BMC Health Serv Res* 16:1–8
69. Beach JE, Ramsey TD, Gorman SK, Lau TTY (2017) Roles of infectious diseases consultant pharmacists and antimicrobial stewardship pharmacists: A survey of Canadian tertiary care academic hospitals. *Can J Hosp Pharm* 70:415–422

Chapitre 2

Quality of documentation on antibiotic therapy in the medical records: evaluation of combined interventions in a teaching hospital by repeated point prevalence survey

Christelle Vercheval, Manon Gillet, Nathalie Maes, Adelin Albert, Frédéric Fripiat, Pierre Damas, Thierry Van Hees

Eur J Clin Microbiol Infect dis (2016) 35 : 1495-1500

Abstract

The study aimed to improve the quality of documentation on antibiotic therapy in the computerized medical records of inpatients. A prospective, uncontrolled, interrupted time-series study was conducted by repeated point prevalence survey (PPS) to audit the quality of documentation on antibiotic therapy in the medical record before and after a combined intervention strategy (implementation of guidelines, distribution of educational materials, educational outreach visits, group educational interactive sessions) from the antimicrobial stewardship team (AST) in the academic teaching hospital (CHU) of Liège, Belgium. The primary outcome measure was the documentation rate on three quality indicators in the computerized medical record: (1) indication for treatment, (2) antibiotics prescribed, and (3) duration or review date. Segmented regression analysis was used to analyze the interrupted time series (ITS). Medical records of 2306 patients receiving antibiotics for an infection (1177 in the pre-intervention period and 1129 in the post-intervention period) were analyzed. A significant increase in mean percentages in the post-intervention period was observed as compared with the pre-intervention period for the three quality indicators (indication documented $83.4 \pm 10.4\%$ vs. $90.3 \pm 6.6\%$, $p=0.0013$; antibiotics documented $87.9 \pm 9.0\%$ vs. $95.6 \pm 5.1\%$, $p<0.0001$; and duration or review date documented $31.9 \pm 15.4\%$ vs. $67.7 \pm 15.2\%$, $p<0.0001$). The study demonstrated the successful implementation of a combined intervention strategy from the AST. This strategy was associated with significant changes in documentation rate in the computerized medical records for the three quality indicators.

Introduction

Resistance to antimicrobials as the result of unnecessary and inappropriate use of antibiotics has become a global health problem [1–3]. The introduction of antimicrobial stewardship teams (AST) ensure a controlled use of antibiotics, which is a key strategy for preserving the effectiveness of current and future antibiotics [4–6]. Since 2002, the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC) has been supporting the development of ASTs in hospitals with policy guidance and federal funding for antibiotic managers [4,7].

One of the core strategies for an antimicrobial stewardship program is to conduct prospective audit with intervention and feedback [6]. Point prevalence survey (PPS) is a practical surveillance tool used to provide information about antimicrobial use and, when repeated, to assess the impact of interventions [8,9]. Since 2006, the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) has established a standardized method for performing PPS and identifying targets for quality improvement [9,10].

Documenting the clinical indication and the duration or review date in the medical record is a recognized standard of good practice and is also included in the antimicrobial care bundles proposed by Cooke et al. in 2007 [11–15]. The ESAC PPS revealed a poor adherence to quality indicators such as documentation in the medical record [9].

The aim of this prospective study was to perform repeated PPS to audit the quality of documentation on antibiotic therapy in the medical record before and after a combined intervention strategy from the AST. The goal was to achieve at least 90% compliance on each of the following elements: (1) indication documented, (2) antibiotics documented, and (3) duration or review date documented.

Method

Study setting

The University Hospital (CHU) of Liège, Belgium, is a teaching institution of 925 beds consisting of the main clinical center including all major medical disciplines (625 beds), a peripheral hospital and a revalidation center both located at distance. For practical reasons, this prospective interrupted time series (ITS) study was performed at the main site. The hospital information system (HIS) is based on computerized medical records (OP'MED from MIMS) since 2005 and a Computerized Physician Order Entry (CPOE) system (OP'Drug from MIMS) has been developed since June 2012.

Program design

The study program design covering a period of 23 months included three distinct steps: a pre-intervention period (phase I: May 2012-February 2013), an intervention period (March 2013-May 2013), and a post-intervention period (Phase II: June 2013-March 2014). Using the PPS approach, one day each month during phases I and II, a clinical pharmacist and a physician, both from the AST, identified patients receiving one or more antibacterial agents (Group J01 of the WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) from the Medication Administration Record (MAR) or e-MAR depending on the state of deployment of the CPOE. Patients were excluded if (1) they underwent on the same day a specific medical treatment or surgery, (2) received antibiotic prophylaxis (surgical or immunosuppressed patients), (3) were seen at the outpatient clinic, in the emergency room or in the dialysis ward (outpatients). The following data were recorded: date of audit, date of birth, gender, hospital ward and antibacterial agents prescribed (dose and route of administration for each one). Physicians were not pre-informed about the day of the PPS. For patients on antibiotic therapy, the clinical pharmacist reviewed the computerized medical record and verified whether the three quality indicators had been recorded: (1) the reason for starting or continuing antibiotics, (2) the name of the chosen antibiotic(s) and (3) the duration or review date. It was also checked whether an infectious disease (ID) physician had been consulted and whether he/she had documented all information in other words the three quality indicators in the computerized medical record. All data were cautiously stored in an Excel file and a monthly feedback of PPS results was sent to all healthcare providers.

Intervention

Antimicrobial stewardship interventions are described in Table 1.

Outcomes

The primary outcome measure was the rate of documentation on antibiotic therapy in the computerized medical record for three quality indicators: (1) the indication for treatment, (2) the antibiotics prescribed, and (3) the expected duration or review date.

Secondary outcomes included the quality of the information provided by the ID physician in the medical record in case of ID consultation and the use of four broad spectrum antibiotics, specifically meropenem, piperacillin/tazobactam, cefepime and imipenem.

During phases I and II, the occurrence of in-hospital death and length of stay were also recorded for all patients receiving antibacterial agents.

Statistical analysis

Results were expressed as mean and standard deviation (SD) for quantitative variables and as frequencies and percentages for categorical findings. The median and the interquartile range (IQR) were used to summarize length of hospital stay. Medians were compared by the Kruskal-Wallis test. Mean values were compared by one-way analysis of variance (ANOVA) and proportions by the chi-square test for contingency tables.

The indicator scores were averaged over all patients of the pre-intervention and post-intervention periods, respectively, in each ward, and then mean values of both phases were compared over all wards by Wilcoxon signed rank test for paired samples. To compare the proportions of wards which reached the target of 90% before and after the intervention, McNemar test for paired proportions was used.

A segmented regression analysis was used to estimate changes between the pre-intervention, intervention and post-intervention phases in the documentation rate. Results were significant at the 5% critical level ($p < 0.05$). Statistical analyses were performed with SAS (version 9.4) and R (version 3.0.3).

In this study, we implemented the criteria of the Cochrane EPOC Data Collection Checklist in order to avoid a flawed design and inadequate statistical analysis [16].

Table 1. Summary of antimicrobial stewardship interventions implemented

<i>Intervention</i>	<i>Details of intervention</i>	<i>Target Audience</i>
Implementation of guidelines	<p>New policy of the AST: a prescriber must document indication to start or continue antibiotics, the name of antibiotics prescribed and the duration or review date in the computerized medical record for all patients receiving antibiotic therapy</p> <p>Goal: achieve at least 90% documentation compliance on each quality indicator</p> <p>French translation and adaptation of the “Start smart then focus” approach of the Advisory committee on antimicrobial resistance and healthcare associated infection (ARHAI)</p>	Physicians and nurses from all wards (including emergency room)
Distribution of educational materials	<p>Dissemination of the guidelines and optimization of their accessibility (via email and intranet)</p> <p>Distribution of posters in every ward including emergency room</p>	Physicians and nurses from all wards (including emergency room)
Educational outreach visits	Oral communication by a clinical pharmacist highlighting the intervention during educational materials distribution	Physicians and nurses from all wards (including emergency room)
Group educational interactive sessions	Presentation of the new policy of the AST by a clinical pharmacist and a physician from the team with questions and answers session and group discussion	Targeted wards: ICU, oncology, infectious disease, hematology, cardiology and respiratory disease

Results

Prescribing overview

During the study period 2012-2014, 10 PPS were performed in phases I and II. Overall 10,437 patient MARs were reviewed (5171 in phase I and 5266 in phase II) from a total of 24 wards. In the pre-intervention period, of the 5171 hospitalized patients, 1438 (28%) took one or more antibiotics, most of them (82%) for the treatment of an infection. In the post-intervention period, 1364 (26%) of the 5266 patients received one or more antibiotics, most of them (83%) for the treatment of an infection. In the end, the computerized medical records of 1177 phase I patients and 1129 phase II patients receiving antibiotics for infection were carefully reviewed and analyzed.

Antimicrobial therapy and assessment of documentation

The patient characteristics, including demographic characteristics, parenteral therapy, number of antibiotics and use of broad spectrum antibiotics, were comparable in the two study periods (Table 2). The use of the four broad-spectrum antibiotics (meropenem, piperacillin/tazobactam, cefepime, imipenem) was not influenced by the intervention.

The mean percentage indication documented increased from $83.4 \pm 10.4\%$ in the pre-intervention period to $90.3 \pm 6.6\%$ in the post-intervention period ($p = 0.0013$). Likewise, the average percentage antibiotics documented rose from $87.9 \pm 9.0\%$ in phase I to $95.6 \pm 5.1\%$ in phase II ($p < 0.0001$). When considering the mean percentage duration or review date documented, it was $31.9 \pm 15.4\%$ before the intervention and $67.7 \pm 15.2\%$ after the intervention ($p < 0.0001$).

Table 2. Characteristics of treated patients in the pre-intervention and post-intervention periods

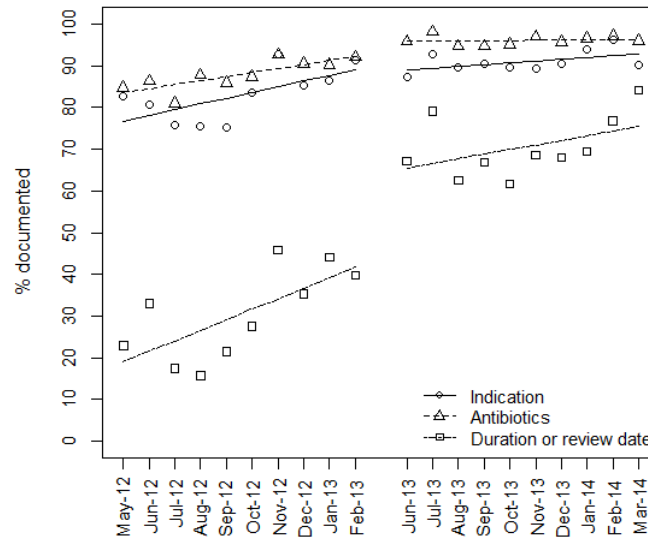
<i>Variable*</i>	<i>Pre-intervention (Phase I) n = 1177</i>	<i>Post-intervention (Phase II) n = 1129</i>	<i>p-value</i>
Age (yrs), mean \pm SD	63 \pm 17	63 \pm 16	0.57
Male	694 (59)	640 (57)	0.27
Parenteral therapy	866 (74)	815 (72)	0.45
No. of antibacterial agents prescribed			0.35
1	873 (74)	837 (74)	
2	266 (23)	243 (22)	
\geq 3	38 (3)	49 (4)	
Piperacillin/tazobactam	231 (20)	205 (18)	0.37
Cefepime	71 (6)	54 (5)	0.19
Meropenem	103 (9)	121 (11)	0.11
Imipenem	4 (0.3)	1 (0.09)	0.38

* Number of treated patients (%)

Before the intervention, 25% of the study wards reached the target of 90% for indication documented. After the intervention, 54% of the study wards exceeded the target of 90% for indication documented ($p=0.020$). The percentage of wards achieving the goal of 90% for antibiotics documented increased from 37.5% in phase I to 87.5% in phase II ($p=0.0005$). For the duration or review date documented, none of the wards reached the targeted standard.

The change in documentation rate over time materialized by the segmented linear regression analysis is displayed in Figure 1. There was a significant positive slope for the three quality indicators before the intervention (indication documented, $p=0.006$; antibiotics documented, $p=0.0002$; duration or review date documented, $p=0.0083$, respectively), followed by a significant change in level (indication documented, $p=0.0032$; antibiotics documented, $p<0.0001$; duration or review date documented, $p<0.0001$, respectively). After the intervention (phase II), the documentation rate remained stable for the three quality indicators (respectively, $p=0.33$, $p=0.79$, $p=0.21$).

Figure 1. Evolution of documentation rate within and between study periods (pre- and post-intervention) - Documentation trends are represented by lines



ID consultation

On average, the percentage of medical records referring to a medical note with an ID consultation remained unchanged in the two study periods: $23.3 \pm 18.2\%$ (phase I) and $23.3 \pm 20.0\%$ (phase II). Similarly, the intervention had no impact on the number of ID consultations ($p=0.98$). By contrast, among the medical records with an ID consultation, the average percentage of cases with documentation considered complete (in other words with the three quality indicators documented) increased from $70.7 \pm 21.2\%$ before the intervention to $90.7 \pm 8.2\%$ after the intervention ($p < 0.0001$).

Mortality and length of stay

The mortality rate of all patients receiving antibacterial agents was comparable during the two study periods (5.4% vs. 5.6%; $p=0.62$). The median length of stay however dropped from 7 (IQR: 3-15) days during phase I to 6 (IQR: 2-15) days during phase II ($p < 0.0001$).

Discussion

This study has shown the benefits of an AST in introducing new guidelines in a hospital setting and the potential intervention of a clinical pharmacist to improve the quality of documentation on antibiotic therapy as recommended in recent guidelines [6]. In the post-intervention period there was a significant increase in the three quality indicators as compared to values observed in the pre-intervention period. Although the intervention period had an overall significant impact on the documentation rate, the increasing trend of quality indicators observed during both phases of the study might be explained by the monthly feedback provided to the wards. Indeed, PPS can hardly be done blindly without informing the staff in the wards. The feedback mechanism also provided opportunities for education, hence partly explaining why the quality scores were increasing gradually during the pre-intervention period.

The ITS design was used because it is potentially the most practical of the rigorous methods for evaluation of a prescribing intervention in a hospital [17,18]. Although control was not considered, it was not expected to be an important issue in this study. This contrasts with other published studies, which used a control interrupted time series design, with observations of a different outcome in the same group of subjects following the recommendations from Ramsay et al. [17,19,20]. The measurement of 10 monthly data points, both pre- and post-intervention, did strengthen the validity of the ITS approach.

The compliance with indication documented in the medical note has been shown in several PPS with rates of compliance ranging from 64.4% to 86.5% if we only consider the antibiotic therapy prescriptions [9,10,21,22]. The documentation rates change if we consider all antibiotic prescriptions (antibiotic prophylaxis and antibiotic therapy) from 63.1% to 87.8% [9,22–24]. In Scottish hospitals, the percentage of prescriptions with indication recorded in medical notes increased from 75.9% to 86.8% following the development and implementation of the prescribing indicators monthly measurement and data feedback in admission units [12]. Others studies aimed to implement interventions in specific wards to drive improvements in antimicrobial prescribing quality [25–28]. Toth et al. and Coll et al. used antimicrobial care bundles to measure compliance with quality indicators [25,26]. It is a one of the tracks to facilitate and reinforce the documentation of prescriptions in the infectious disease field because the bundle approach include good documentation of the decisions made, clear communication

and accountability [15]. Another example is the “day 3 bundle” proposed by Pulcini et al. which improved the reassessment of empirical inpatient antibiotic prescriptions [29].

This study entails a number of limitations. First the long-term impact of the intervention was not evaluated. Second, it was a “one size fits all” approach in a single hospital. There is uncertainty whether the results can be generalized to and compared with other centers. Another limitation is that the potential impact of the intervention on the appropriateness use of antibiotics was not evaluated. This contrasts with other PPS studies which evaluated the quality of antimicrobial use [8,30–32]. However, the quality of documentation on antibiotic therapy is part of the quality improvement strategy for patient safety to help reducing inappropriate prescribing and optimize antibiotic use [11,33]. One of the consequences of poor documentation is a reluctance to discontinue antibiotics initiated by another healthcare professional, often resulting in prolonged courses of antibiotic therapy. Unnecessary antibiotic therapy leads to increase selection of resistant organisms, risk of adverse effects and selection of pathogenic organisms (such as *Clostridium difficile*) [6]. It is therefore important and beneficial to understand at any time the reason for starting or continuing antibiotics.

To our knowledge, the present study is the first focusing on a global intervention in a hospital setting to drive improvements in the quality of documentation on antibiotic therapy in the computerized medical record. As improving quality is a continuous process, the interventions and audits presented here should be repeated in the future especially in an academic teaching structure with a high turnover of doctors in training.

Acknowledgements

We like to thank the clinical staff involved in this study, P. Papineni for language revision and C. Achen for helpful comments.

Compliance with ethical standards**Funding:**

No specific funding was received for this work.

Conflict of Interest:

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical approval:

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent:

For this type of study formal consent is not required.

References

1. European centre for disease prevention and control. Surveillance Report - Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2013. 2014. doi: 10.2900/39777
2. Frieden T. Antibiotic resistance threats. *Cdc* 2013;1–114. doi: CS239559-B
3. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009;48:1–12. doi: 10.1086/595011
4. Van Gastel E, Costers M, Peetermans WE, Struelens MJ. Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: a self-reporting survey. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010;65:576–80. doi: 10.1093/jac/dkp470
5. Allerberger F, Mittermayer H. Antimicrobial stewardship. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008;14:197–9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01929.x
6. Dellit TH, Owens RC, McGowan Jr. JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.* 2007;44:159–77. doi: 10.1086/510393
7. Van Gastel E, Balligand E, Costers M, Magerman K. Antibiotic management teams in Belgian hospitals: continued improvement in the period from 2007 to 2011. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015;34:673–7. doi: 10.1007/s10096-014-2279-4
8. 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;51:864–7. doi: 10.1128/AAC.00994-06
9. Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Davey P, et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011;66:443–9. doi: 10.1093/jac/dkq430
10. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin. Infect. Dis.* 2009;49:1496–504. doi: 10.1086/644617
11. Department of Health ESPAUR SSTF subcommittee. Start Smart - Then Focus Antimicrobial Stewardship Toolkit for English Hospitals. 2015;1–26.

12. Malcolm W, Nathwani D, Davey P, Cromwell T, Patton A, Reilly J, et al. From intermittent antibiotic point prevalence surveys to quality improvement: experience in Scottish hospitals. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 2013;2:3. doi: 10.1186/2047-2994-2-3
13. Cooke FJ, Matar R, Lawson W, Aliyu SH, Holmes A. Comment on: Antibiotic stewardship--more education and regulation not more availability? *J. Antimicrob. Chemother.* 2010;65:598–598. doi: 10.1093/jac/dkp481
14. Gloucestershire Hospitals NHS Foundation Trust. Antibiotic Stop / Review Date and Indication Policy. 2013:1–6
15. Cooke FJ, Holmes AH. The missing care bundle: antibiotic prescribing in hospitals. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007;30:25–9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.03.003
16. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Review Group (EPOC). Data Collection Checklist. 2002;Accessed 27/05/2014.
17. Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003;52:764–71. doi: 10.1093/jac/dkg460
18. Wagner A. K, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2002;27:299–309. doi: 10.1046/j.1365-2710.2002.00430.x
19. Delory T, De Pontfarcy A, Emirian A, About F, Berdougo B, Brun-Buisson C, et al. Impact of a program combining pre-authorization requirement and post-prescription review of carbapenems: an interrupted time-series analysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013;32:1599–604. doi: 10.1007/s10096-013-1918-5
20. Fowler S, Webber A, Cooper BS, Phimister A, Price K, Carter Y, et al. Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007;59:990–5. doi: 10.1093/jac/dkm014
21. Aldeyab MA, Kearney MP, McElnay JC, Magee F a., Conlon G, MacINTYRE J, et al. A point prevalence survey of antibiotic use in four acute-care teaching hospitals utilizing the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) audit tool. *Epidemiol. Infect.* 2012;140:1714–20. doi: 10.1017/S095026881100241X
22. Van Spreuwel PCJM, Blok H, Langelaar MFM, Kullberg BJ, Mouton JW, Natsch S. Identifying targets for quality improvement in hospital antibiotic prescribing. *Neth. J. Med.* 2015;73:161–8.

23. Cotta MO, Robertson MS, Upjohn LM, Marshall C, Liew D, Buising KL. Using periodic point-prevalence surveys to assess appropriateness of antimicrobial prescribing in Australian private hospitals. *Intern. Med. J.* 2014;44:240–6. doi: 10.1111/imj.12353
24. Hansen S, Sohr D, Piening B, Pena Diaz L, Gropmann A, Leistner R, et al. Antibiotic usage in German hospitals: results of the second national prevalence study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013;68:2934–9. doi: 10.1093/jac/dkt292
25. Toth NR, Chambers RM, Davis SL. Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2010;67:746–9. doi: 10.2146/ajhp090259
26. Coll A, Kinnear M, Kinnear A. Design of antimicrobial stewardship care bundles on the high dependency unit. *Int. J. Clin. Pharm.* 2012;34:845–54. doi: 10.1007/s11096-012-9680-9
27. Chaves NJ, Ingram RJ, MacIsaac CM, Buising KL. Sticking to minimum standards: implementing antibiotic stewardship in intensive care. *Intern. Med. J.* 2014;44:1180–7. doi: 10.1111/imj.12539
28. Roberts E, Dawoud DM, Hughes DA, Cefai C. Evaluation of a consultant audit and feedback programme to improve the quality of antimicrobial prescribing in acute medical admissions. *Int. J. Pharm. Pract.* 2015;23:333–9. doi: 10.1111/ijpp.12173
29. Pulcini C, Defres S, Aggarwal I, Nathwani D, Davey P. Design of a “day 3 bundle” to improve the reassessment of inpatient empirical antibiotic prescriptions. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008;61:1384–8. doi: 10.1093/jac/dkn113
30. Willemsen I, van der Kooij T, van Benthem B, Wille J, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy: a multicentre prevalence survey in the Netherlands, 2008-2009. *Euro Surveill.* 2010;15:1–7. doi: 19715 [pii]
31. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, Ledergerber B, Kuster SP, Ruef C, et al. Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: a prevalence survey. *PLoS One* 2010;5:1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0014011
32. Akhloufi H, Streefkerk RH, Melles DC, de Steenwinkel JEM, Schurink CAM, Verkooijen RP, et al. Point prevalence of appropriate antimicrobial therapy in a Dutch university hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015;34:1631–7. doi: 10.1007/s10096-015-2398-6
33. Gyssens IC. Quality measures of antimicrobial drug use. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2001;17:9–19. doi: Doi 10.1016/S0924-8579(00)00208-9

Chapitre 3

Utilisation de la nystatine dans la candidose oropharyngée au CHU de Liège

Christelle Vercheval, Manon Gillet, Nathan Koch, Marie-Pierre Hayette, Frédéric Frippiat, Pierre Damas, Thierry Van Hees

Journal de Pharmacie de Belgique – 101^{ème} année n°1 – mars 2019

Résumé

Le Groupe de Gestion de l'Antibiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire de Liège a souligné une utilisation importante et non justifiée de nystatine sous forme de bain de bouche. Devant ce constat, nous avons révisé la littérature sur l'efficacité et l'innocuité de la nystatine dans la candidose oropharyngée (COP) et nous partageons dans cet article quelques recommandations pratiques institutionnelles. La COP est une infection fongique fréquente avec un bon pronostic si elle est diagnostiquée et traitée de manière appropriée. La nystatine sous forme de pastille ou de suspension buvable est recommandée comme traitement alternatif en cas de COP bénigne par la Société Américaine de Maladies Infectieuses. Néanmoins, la littérature évaluant l'efficacité et la sécurité de la nystatine dans la COP est pauvre. En Belgique, la nystatine est commercialisée sous forme de suspension buvable et sous forme de matière première. Aucun consensus national n'est disponible sur la formulation, le dosage ou encore la durée de traitement de la nystatine en cas de COP. Au CHU de Liège, il a été décidé d'arrêter la préparation de bain de bouche à base de nystatine et de privilégier l'utilisation d'une suspension de nystatine en cas de COP bénigne.

Abstract

The antimicrobial stewardship team in the university hospital of Liège emphasized an important and inappropriate use of mouthwash containing nystatin. We reviewed the scientific literature on the efficacy and safety of nystatin for oropharyngeal candidiasis (OPC) and with this paper, we would like to share some practical institutional recommendations. OPC is a common fungal infection with good prognosis when appropriately diagnosed and treated. The Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommends nystatin oral suspension or nystatin pastilles as alternative treatment for mild OPC. However, the evidence on the efficacy and safety of nystatin for OPC is sparse. In Belgium, nystatin is available in oral suspension and in bulk powder. There is no national consensus on formulation, nor on dosage and duration of treatment with nystatin for OPC. In our hospital, we decided to stop the production of nystatin mouthwash and to advocate the use of nystatin oral suspension for mild OPC.

Overzicht

De antibioticabeleidsgroep van het Universitair Ziekenhuis van Luik vestigde recent de aandacht op een veel voorkomend, maar onrechtmatig gebruik van nystatine verwerkt in een mondbad. Deze vaststelling leidde tot een literatuurstudie naar de werkzaamheid en veiligheid van nystatine voor oropharyngeale candidose (OPC). In dit artikel vatten we de resultaten hiervan samen, en delen we enkele praktische aanbevelingen die in ons ziekenhuis werden geformuleerd. OPC is een frequent voorkomende fungale infectie met een goede prognose wanneer ze correct gediagnosticeerd en behandeld wordt. De Infectious Diseases Society of America raadt nystatine, verwerkt in een capsule of als drinkbare suspensie, aan als alternatieve behandeling bij milde COP. Desondanks bestaat er weinig literatuur over de werkzaamheid en de veiligheid van nystatine voor COP. Nystatine is in België commercieel beschikbaar als drinkbare suspensie en als vrac-product. Er bestaat geen nationale consensus wat betreft formulatie, dosering of behandelingsduur met nystatine voor COP. In het UZ Luik werd besloten te stoppen met de bereiding van een mondbad (op basis van nystatine) en de voorkeur te geven aan een suspensie van nystatine in het geval van milde COP.

1. Introduction

Au CHU de Liège, ainsi que dans tous les hôpitaux belges d'au moins 150 lits, un groupe de gestion pluridisciplinaire de l'antibiothérapie (GGA) est créé au sein du Comité médico-pharmaceutique (CMP). Ce GGA doit entre autres développer, exécuter et évaluer des initiatives visant à limiter l'utilisation excessive d'antibiotiques, y compris une politique antibiotique locale en matière d'activités de promotion concernant des médicaments anti-infectieux [1].

Le GGA du CHU de Liège participe aux audits recommandés par la BAPCOC (« Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee ») et il a participé en 2015 à l'étude mondiale sur la prévalence ponctuelle de la consommation et de la résistance aux antimicrobiens appelée « Global point prevalence survey ». Celle-ci avait pour but d'analyser les prescriptions d'agents anti-infectieux en relation avec ce que les praticiens ont l'intention de traiter. L'audit ne donnait pas lieu à débat sur le caractère approprié des prescriptions et les professionnels en charge des patients ne devaient pas se sentir jugés ou évalués au niveau individuel. Toutefois, plusieurs éléments nous ont interpellés durant cet audit, dont l'utilisation importante et non justifiée de nystatine sous forme de bains de bouche (code ATC A07AA02).

Devant ce constat, une revue de la littérature évaluant l'efficacité et l'innocuité de la nystatine en cas de candidose oropharyngée (COP) a été réalisée et des recommandations pratiques institutionnelles ont été élaborées. Il est à noter que l'utilisation de la nystatine dans d'autres indications n'a pas été révisée dans le cadre de cet article.

2. La nystatine

La nystatine est un antimycosique de structure polyénique découvert en 1951 [2]. Elle est obtenue à partir de cultures de *Streptomyces noursei* et elle est douée d'une activité fongicide envers *Candida albicans* et d'autres champignons pathogènes responsables de mycoses [3,4]. Son efficacité contre *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.* et *Coccidioides spp.* a été démontrée in vitro [5]. La nystatine n'a par contre aucune action contre les bactéries et les dermatophytes. Elle possède une activité concentration-dépendante avec un effet post-antifongique prolongé [6]. Cela implique cliniquement que des schémas d'administrations discontinues peuvent être envisagés [6]. Son mécanisme d'action repose sur une liaison à l'ergostérol, un des composants de la membrane cellulaire des champignons. Cette liaison modifie la perméabilité membranaire et *in fine*, permet la fuite des composants intracellulaires [7]. La molécule a une biodisponibilité quasi nulle et elle est éliminée par les fèces [8]. N'étant pas absorbée par le tractus gastro-intestinal, son utilisation est réservée à des infections superficielles. La nystatine est une molécule avec un profil de sécurité rassurant. Peu d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses sont rapportés [4,9,10]. La U.S. Food and Drug Administration l'indique dans le traitement des candidoses vulvovaginales, cutanées, gastro-intestinales (non-oesophagiennes) et oropharyngées [11]. Malgré une utilisation répandue, le développement de résistance à la nystatine est rare [7,12].

3. La candidose oropharyngée (COP)

La COP est une infection opportuniste fréquente localisée au niveau de la cavité buccale et causée par une levure du genre *Candida*. Il existe environ 150 espèces de *Candida* mais seul un petit nombre est pathogène pour l'homme [13]. L'espèce la plus fréquemment incriminée dans la COP est *C. albicans* [14]. Dans une situation où l'immunité est bien équilibrée, *Candida* est une levure commensale de la cavité buccale [15]. Il est retrouvé chez 40 à 70 % des enfants et adultes sains avec des taux plus élevés chez des enfants avec des caries et les personnes âgées portant un dentier [16]. La survenue de la pathologie est le résultat d'un déséquilibre entre la virulence du pathogène et les défenses de l'hôte, dans un environnement (pH, température, etc.) ou une condition de l'hôte favorable au pathogène (Tableau 1) [8,17–20]. Une COP chez un sujet adulte en bonne santé est donc inhabituelle. Les COP se présentent sous plusieurs formes cliniques : formes blanches ou formes érythémateuses (Tableau 2) [19].

Tableau 1. Facteurs de risque d'une candidose oropharyngée.

Facteurs locaux	Facteurs généraux
<ul style="list-style-type: none">- Altération de la muqueuse buccale- Mauvaise hygiène buccodentaire- Port de prothèse dentaire- Xérostomie (qui peut être induite par des médicaments ou certaines pathologies)- Corticoïdes inhalés- Cancers de l'oropharynx- Tabagisme	<ul style="list-style-type: none">- Médicaments: antibiotiques, corticoïdes, chimiothérapies, immunosuppresseurs- Ages extrêmes- Déficits immunitaires- Endocrinopathies : diabète, maladie de Cushing- Néoplasies : hémopathies malignes, cancers en phase terminale- Radiothérapie- Dénutrition et/ou déficits nutritionnels (fer, folates, vitamine B12, vitamine C, zinc)- Infection par le VIH- Psoriasis

Tableau 2. Formes cliniques des candidoses oropharyngées.

Formes blanches
<ul style="list-style-type: none">- Pseudomembraneuse aigue ou muguet- Hyperplasique
Formes érythémateuses
<ul style="list-style-type: none">- Atrophique aigue- Atrophique chronique : stomatite sous prothèse dentaire- Glossite rhomboïde médiane- Chéilite angulaire : perlèche- Erythème gingival linéaire (associé aux patients atteints du VIH)

En général, la COP est asymptomatique. Parfois, elle est à l'origine d'inconforts tels une sécheresse buccale, de la douleur, une sensation de brûlure, une altération du goût ou encore des difficultés à s'alimenter [18]. Le diagnostic est essentiellement clinique [21]. Il consiste en l'évaluation des symptômes/plaintes du patient, des signes cliniques et des facteurs de risque. Le prélèvement mycologique n'est pas systématique puisque l'examen clinique est suffisant dans un grand nombre de cas. Néanmoins, lorsque l'on est face à une situation atypique ou devant des lésions persistantes ou récidivantes malgré un traitement à priori adapté, le prélèvement avec un écouvillon d'une zone blanchâtre ou érythémateuse peut être utile. Un examen direct du prélèvement et une mise en culture permettent l'identification de l'agent pathogène [18,22]. Certains auteurs soulignent l'importance d'un diagnostic mycologique précis, surtout chez les patients à risque d'infection fongique invasive, étant donné les différences de virulence entre les différents *Candida* [23,24]. Les COP, même dans les cas où elles sont asymptomatiques, doivent être traitées afin d'éviter les complications surtout chez des patients neutropéniques ou immunodéprimés. En effet, l'infection peut s'étendre à l'œsophage voire devenir systémique [23].

L'identification des facteurs de risque et, si possible, leur correction sont très importantes dans la prise en charge non pharmacologique de la COP [19,24]. L'hygiène bucco-dentaire est fondamentale tant dans la prévention que dans le traitement de la COP [17,23–26]. Concernant la prise en charge pharmacologique, il existe deux possibilités. Tout d'abord, les traitements antifongiques locaux qui sont appliqués au niveau de la zone infectée et traitent les infections superficielles (formes bénignes de la COP) puis les traitements systémiques qui sont prescrits quand l'infection est étendue et qu'un traitement local n'est pas suffisant (formes modérées à sévères des COP) [14,24]. Le Tableau 3 reprend les traitements proposés par les dernières recommandations de la Société Américaine de Maladies Infectieuses (Infectious Diseases Society of America, IDSA) [14]. Garcia *et al.* soulignent qu'un des éléments importants dans la prise en charge pharmacologique de la COP est le choix approprié du traitement antifongique par évaluation du ratio efficacité/toxicité pour chaque cas [24]. Si la réponse clinique au traitement approprié est faible, d'autres causes devraient être exclues.

4. Efficacité et sécurité de la nystatine en cas de COP

Une récente mise à jour des recommandations de l'IDSA en 2016 recommande d'utiliser la nystatine comme traitement alternatif en cas de COP bénigne pendant 7 à 14 jours (cf. Tableau 3) [14]. La nystatine est soit prescrite sous forme de suspension à 100 000 UI/mL, à raison de 4 - 6 mL 4 fois par jour, soit sous forme de pastille à 200 000 UI/pastille, à la posologie de 1 à 2 pastilles 4 fois par jour. Chez les patients immunodéprimés, une méta-analyse récente a démontré que la nystatine ne peut être recommandée dans la prophylaxie et le traitement des infections à *Candida* [27]. Une autre méta-analyse a évalué l'efficacité et la sécurité de la nystatine dans le traitement de la COP. En considérant 11 études hétérogènes, elle conclut que l'efficacité des pastilles de nystatine est significativement supérieure au placebo dans le traitement de la stomatite sous prothèse, une des formes érythémateuses de la COP et que la suspension de nystatine n'est pas supérieure au fluconazole dans le traitement de la COP chez des nourrissons, des enfants ou des patients atteints du VIH/SIDA [4]. Selon les auteurs, la suspension de nystatine est un mauvais choix thérapeutique chez des nourrissons, des enfants ou chez des patients atteints du VIH présentant une COP, probablement parce que le temps de contact au niveau de la cavité buccale est faible. D'après eux, les pastilles de nystatine semblent être plus efficaces afin de traiter la COP que les suspensions de nystatine. Samaranayake *et al.* expliquent effectivement que les pastilles de nystatine ont un temps de contact prolongé puisqu'elles peuvent être sucées lentement ce qui explique leur effet fongicide supérieur aux suspensions [8]. De plus, la suspension est rapidement éliminée par la salive [28]. D'autres formulations à base de nystatine ont été testées afin d'améliorer le temps et la qualité de contact comme par exemples des gels, des formulations bucco-adhésives, des nano-formulations ou encore des micro-formulations [28–31].

Par ailleurs, Scheibler *et al.* décrivent bien la nécessité, vu l'usage répandu de la nystatine dans la COP, d'avertir les professionnels de la santé des particularités de chaque formulation afin d'améliorer son utilisation [2]. Par exemple, il faut être attentif à la composition des soins de bouche à base de nystatine et, entre autre, à la présence de saccharose qui peut augmenter le risque de caries. Dans ce cas, ces soins de bouche ne devraient pas être utilisés chez des patients à risque de caries ou encore des patients diabétiques. De même, certaines formulations ont un goût déplaisant et peuvent diminuer l'adhésion au traitement.

Etant donné le peu d'études correctement réalisées sur l'efficacité et la sécurité de la nystatine dans la COP et ses différentes formes, des études complémentaires randomisées, contrôlées devraient être menées [2].

Tableau 3. Prise en charge pharmacologique de la COP selon les recommandations de l'IDSA.

Type	Traitement	Durée	Remarque
COP bénigne	<p>Préférer : Clotrimazole pastille 10 mg, 5 x/jour ou Miconazole comprimé muco-adhésif 50 mg, 1 x/jour</p> <p>Alternative : Nystatine suspension buvable (100 000 UI/mL), 4 - 6 mL 4 x/jour ou pastille 200 000 UI, 1 à 2 pastilles 4 x/jour</p>	7 - 14 jours	<p>Ces formes orales ne sont pas commercialisées en Belgique.</p> <p>La nystatine sous forme de pastille n'est pas commercialisée en Belgique.</p>
COP modérée à sévère	<p>Préférer : Fluconazole PO 100 - 200 mg/24 h</p> <p>Alternative : Itraconazole solution buvable, 200 mg 1 x/jour ou Posaconazole suspension buvable, 400 mg/12 h pendant 3 jours puis 400 mg/24 h ou Voriconazole PO 200 mg/12 h ou Amphotéricine B desoxycholate suspension buvable 100 mg/mL, 15 - 20 mL 4 x/jour</p>	<p>7 - 14 jours</p> <p>28 jours</p> <p>28 jours</p> <p>Non précisé</p> <p>Non précisé</p>	<p>Evaluation de la balance bénéfique/risque. Facteurs à prendre en compte : interaction médicamenteuse, effet indésirable, résistance, type de <i>Candida</i> et virulence.</p> <p>Des alternatives intraveineuses sont proposées également : échinocandine IV (Caspofungine, Micafungine ou Anidulafungine) ou Amphotéricine B desoxycholate IV.</p>

5. Soins de bouche à base de nystatine

En Belgique, deux suspensions buvables de nystatine à 100 000 UI/mL sont commercialisées : le Nilstat[®] et la Nystatine[®] [32]. La nystatine n'est pas disponible sous forme de pastille mais bien sous forme de matière première. Cette dernière entre dans la composition du bain de bouche à la nystatine-hydrocortisone et lidocaïne (NHL) du Formulaire Thérapeutique Magistrale (FTM) (Tableau 4) [33]. Selon le FTM, cette formulation est indiquée pour traiter les infections fongiques de la bouche avec composantes inflammatoires et douloureuses à raison d'une cuillère à soupe en bain de bouche 4 fois par jour, ce qui correspond à une posologie journalière de 360 000 UI de nystatine [33]. Il n'est pas à délivrer comme médicament de conseil. Certains médecins prescrivent cette composition en y ajoutant 1 g de sulfate de néomycine [33].

Tableau 4. Composition du bain de bouche NHL du formulaire Thérapeutique Magistral

RP/	
Nystatine	3.000.000 U.I.
Hydrocortisone	0,200 g
Lidocaïne chlorhydrate	0,400 g
Hydroxypropylméthylcellulose (hypromellose) 4000	5,0 g
Glycérol	7,5 g
Huile essentielle de menthe poivrée	50 mg
Ethanol à 96 pour cent	4,0 g
Eau conservante q .s. ad	500 g

6. Situation au CHU de Liège

Le service de Pharmacie du CHU de Liège dispose du Nilstat[®] en suspension buvable et prépare également un bain de bouche contenant les mêmes principes actifs que le bain de bouche NHL. Sa composition s'inspire de la formulation du FTM mais elle n'est pas identique. Dans la suite de cet article, il sera toujours fait référence au bain de bouche NHL du FTM (cf. Tableau 4).

L'audit « Global point prevalence survey » a mis en évidence que la nystatine est surtout utilisée sous forme de bain de bouche NHL. Sur 31 prescriptions de bains de bouche NHL, il y en avait 9 (29 %) avec une indication notifiée dans le dossier médical informatisé et 6 (19 %) étaient prescrites pour une COP. En pratique, le bain de bouche NHL est utilisé dans d'autres problèmes médicaux que la COP (traitement ou prévention de la mucite, xérostomie, bouche douloureuse, etc.). Il est vrai que les pathologies buccales sont multiples, difficilement différenciables et de gravités différentes [23]. Une enquête menée chez des médecins hospitaliers a souligné que la majorité d'entre eux (84 %) trouve important d'examiner la cavité buccale des patients gériatriques mais seulement 19 % le font systématiquement en pratique et 30 % prescrivent de la nystatine après conseil du personnel infirmier sans examen de la bouche. De plus, 56 % ne sont pas confiants lors de l'examen de la cavité buccale et 77 % pensent qu'ils n'ont pas eu assez de pratique dans cet examen [34]. Cependant, la nystatine est une alternative dans le traitement de la COP bénigne et elle n'est pas appropriée dans les autres indications.

Un autre point d'attention est le sous dosage de nystatine dans le bain de bouche NHL. Sachant que la posologie est de 15 mL 4 fois par jour, soit 360 000 UI de nystatine par jour, ce dosage est très inférieur aux 1 600 000 à 2 400 000 UI/jour recommandé par l'IDSA en 2016 [14]. Par ailleurs, l'association de la lidocaïne et de l'hydrocortisone avec la nystatine peut entraîner des effets indésirables liés à ces deux autres principes actifs. Dans le FTM, il est bien notifié que la lidocaïne peut contrarier la déglutition et accroître le risque de fausse route ou encore que l'utilisation de corticostéroïdes topiques est contre-indiquée en cas de mycoses d'origine candidosique [33]. A ce jour, il n'existe aucune preuve d'efficacité et de sécurité dans la littérature concernant l'association des 3 principes actifs dans la COP. Scheibler *et al.* rapportent par exemple des problèmes de compatibilité et d'efficacité entre l'utilisation de nystatine et de chlorhexidine [3]. Il n'est donc pas impossible que des effets similaires soient observés avec d'autres principes actifs.

Le Nilstat[®] ne contient que de la nystatine dosée à 100 000 UI/mL. La posologie est de 5 mL 4 fois par jour, soit 2 000 000 UI/jour, ce qui correspond à la dose recommandée dans la COP bénigne [14]. Cette suspension contient du saccharose, et son utilisation fréquente, spécialement chez des patients souffrant de xérostomie, peut augmenter le risque de caries [34]. De même, elle est à utiliser avec précaution chez des patients diabétiques. La réalisation d'un bain de bouche contenant uniquement de la nystatine comme principe actif et ne contenant pas du saccharose permet d'annuler ces précautions d'utilisation. Un autre moyen serait de commercialiser une autre forme galénique de soins de bouche à base de nystatine comme un gel oral ou des comprimés muco-adhésifs. Des formes commercialisées de premier choix thérapeutique en cas de COP bénigne ne sont pas disponibles en Belgique (cf. Tableau 3). La spécialité Tibozole[®] (miconazole nitrate 10 mg comprimé buccal muco-adhésif) a été retirée du marché en novembre 2017 [35]. Le miconazole reste cependant disponible sous forme de matière première. Actuellement, l'utilisation d'antifongiques a augmenté ainsi que le nombre de patients immunodéprimés à risque d'infection fongique invasive. Il est donc nécessaire de les utiliser de manière appropriée afin d'améliorer les objectifs cliniques et de minimiser les risques d'effet indésirable et de résistance [36]. Jusqu'à présent, il n'existe pas de consensus en Belgique sur la formulation, le dosage, ou encore la durée de traitement de la nystatine dans le traitement de la COP. Cependant suite à cette revue de la littérature, les mesures suivantes ont été acceptées par le GGA du CHU de Liège:

- L'hygiène bucco-dentaire est à améliorer surtout chez les patients à risque.
- Le diagnostic et la prise en charge pharmacologique et non pharmacologique de la COP sont à améliorer.
- Après demande auprès du CMP, le GGA du CHU de Liège a retiré du formulaire thérapeutique le bain de bouche NHL produit par la pharmacie à partir du FTM pour (1) dosage inadéquat de nystatine, (2) association inappropriée de trois molécules dans l'indication proposée c'est-à-dire la COP et (3) utilisation inappropriée de la nystatine dans l'institution.
- En cas de COP bénigne, la prescription d'une suspension orale de nystatine (Nilstat[®]) est envisageable.
- L'information concernant les décisions du GGA sur les soins de bouche à base de nystatine a été diffusée via la lettre d'actualités GGA.

7. Conclusion

La COP est une infection fongique fréquente avec un bon pronostic si elle est diagnostiquée et traitée de manière appropriée. La pierre angulaire du traitement est l'hygiène buccodentaire. La prescription d'un traitement antifongique local ou systémique doit se faire sur base de la sévérité de la COP tout en considérant les effets indésirables potentiels, les interactions médicamenteuses et le développement de résistance du traitement. Les soins de bouche à base de nystatine sont des alternatives en cas de COP bénigne. Au CHU de Liège, il a été décidé d'arrêter la préparation des bains de bouche NHL et de privilégier l'utilisation d'une suspension de nystatine en cas de COP bénigne tout en l'utilisant avec précaution chez des patients à risque de caries ou diabétiques.

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent remercier Koen Boussery (Universiteit Gent) pour sa collaboration et ses remarques constructives.

CONFLIT D'INTERET

Aucun conflit d'intérêt.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Arrêté royal fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée. *Moniteur Belge*, 23/03/1991, 5965.
- 2 Scheibler E, Garcia MCR, Medina da Silva RM, et al. Use of nystatin and chlorhexidine in oral medicine: Properties, indications and pitfalls with focus on geriatric patients. *Gerodontology* 2017;34:291–8.
- 3 Scheibler E, da Silva RM, Leite CE, et al. Stability and efficacy of combined nystatin and chlorhexidine against suspensions and biofilms of *Candida albicans*. *Arch Oral Biol* 2018;89:70–6.
- 4 Lyu X, Zhao C, Yan Z, et al. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2016:1161–71.
- 5 Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Tur C, et al. In-vitro antifungal activity of liposomal nystatin in comparison with nystatin, amphotericin B cholesteryl sulphate, liposomal amphotericin B, amphotericin B lipid complex, amphotericin B desoxycholate, fluconazole and itraconazole. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:397–401.
- 6 Gunderson SM, Hoffman H, Ernst EJ, et al. In vitro pharmacodynamic characteristics of nystatin including time-kill and postantifungal effect. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2887–90.
- 7 Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance. 1999;12:501–17.
- 8 Samaranayake LP, Keung Leung W., Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontolo* 2000 2009;49:39–59.
- 9 Micromedex. Disponible en ligne : <https://www.micromedexsolutions.com/> (consulté en juin 2018).

- 10 Liu W, Guan X, Yu Z, et al. A Drug–drug Interaction Between Cyclosporine and Nystatin. *Clin Ther* 2018;40:660–2.
- 11 U S Food and Drug Administration. Disponible en ligne : <https://www.fda.gov/> (consulté en juin 2018).
- 12 Niimi M, Firth NA, Cannon RD. Antifungal drug resistance of oral fungi. *Odontology* 2010;98:15–25.
- 13 Cannon RD, Chaffin WL. Oral Colonization by *Candida Albicans*. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999;10(3):359-83.
- 14 Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2015;62:e1–50.
- 15 Nucci M, Anaissie E. Revisiting the Source of Candidemia: Skin or Gut? *Clin Infect Dis* 2001;33:1959–67.
- 16 BMJ best practice. Disponible en ligne : <https://bestpractice.bmj.com> (consulté en juin 2018).
- 17 Akpan A, Morgan R. Oral Candidiasis. *Postgrad Med J* 2002;78:455–9.
- 18 Laurent M, Gogly B, Tahmasebi F, et al. Les candidoses oropharyngées des personnes âgées. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011;9:21–8.
- 19 Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol* 2016;34:487–94.
- 20 Williams D, Lewis M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *J Oral Microbiol* 2011;3:1–11.
- 21 Coronado-Castellote L, Jiménez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *J Clin Exp Dent* 2013;5:279–86.
- 22 Cuenca-Estrella M., Verweij PE, Arendrup MC, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:9–18.
- 23 Rautemaa R, Ramage G. Oral candidosis Clinical challenges of a biofilm disease. *Crit Rev Microbiol* 2011;37:328–36.
- 24 Garcia-Cuesta C, Sarrion-Perez M, Bagan J. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent* 2014;6:e576–82.
- 25 Cross LJ, Williams DW, Sweeney CP, et al. Evaluation of the recurrence of denture stomatitis and *Candida* colonization in a small group of patients who received itraconazole. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:351–8.
- 26 Grimoud AM, Lodter JP, Marty N, et al. Improved oral hygiene and *Candida* species colonization level in geriatric patients. *Oral Dis* 2005;11:163–9.
- 27 Gøtzsche PC, Johansen HK. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2017.

- 28 Melkoumov A, Goupil M, Louhichi F, et al. Nystatin nanosizing enhances in vitro and in vivo antifungal activity against *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2099–105.
- 29 Sklenář Z, Ščigel V, Horáčková K, et al. Compounded preparations with nystatin for oral and oromucosal administration. *Acta Pol Pharm - Drug Res* 2013;70:759–62.
- 30 Martín MJ, Calpena AC, Fernández F, et al. Development of alginate microspheres as nystatin carriers for oral mucosa drug delivery. *Carbohydr Polym* 2015;117:140–9.
- 31 Llabot JM, Manzo RH, Allemandi DA. Double-layered mucoadhesive tablets containing nystatin. *AAPS PharmSciTech* 2002;3.
- 32 Agence Fédérale de Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Disponible en ligne : <https://www.afmps.be/fr> (consulté en juin 2018).
- 33 Formulaire Therapeutique Magistral. 3ème édition. Disponible en ligne : www.tmf-ftm.be/ (consulté en juin 2018).
- 34 Morgan R, Tsang J, Harrington N, et al. Survey of hospital doctors' attitudes and knowledge of oral conditions in older patients. *Postgrad Med J* 2001;77:392–4.
- 35 Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). Disponible en ligne: <http://www.cbip.be/fr/start> (consulté en juin 2018).
- 36 Hamdy RF, Zaoutis TE, Seo SK. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence* 2016;8:1–15.

Chapitre 4

Stability of 90 mg/mL cefuroxime sodium solution for administration by continuous infusion

Christelle Vercheval, Sophie Streeel, Anne-Catherine Servais, Marianne Fillet, Thierry Van Hees

Journal of Chemotherapy 2018 vol. 30 no. 6-8

Abstract

Continuous infusions of β -lactam antibiotics increase pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment. However, this way of administration brings about some practical issues such as stability. This study aims to determine the stability of a 90 mg/mL cefuroxime sodium solution. Cefuroxime sodium was reconstituted and mixed with 50-mL 0.9% saline to produce 90 mg/mL solution in polypropylene syringes which were stored at 4°C, 25°C and 40°C. Cefuroxime sodium concentration was determined periodically over 14 days using a stability-indicating high-performance liquid chromatographic method with ultra-violet detection. The loss in concentration was less than 10% after 2 days of storage at 25°C and less than 5% after 14 days of storage at 4°C. The concentration fell below 60% after 1 day at 40°C. Solutions darken in appearance with time and heat. A 90 mg/mL cefuroxime sodium solution stored in polypropylene syringes is stable for 2 days at 25°C and for at least 14 days at 4°C.

Introduction

Cefuroxime sodium (cf. Figure 1) is a second generation cephalosporin belonging to the β -lactam antibiotics and usually prescribed as 1.5 g diluted in 50-100 mL of 0.9% saline three times per day. The β -lactams are time-dependent antibiotics, meaning that the antibacterial activity is related to the time for which the serum concentration is maintained above the minimum inhibitory concentration (MIC) during a given dosing interval ($fT > MIC$).¹ In clinical practice, continuous or extended infusion of β -lactam antibiotics has been advocated for maximizing the time the antimicrobial concentration remains above the MIC.²⁻⁴ However, one drawback of continuous infusion may be limited physicochemical stability during 24 hours at room temperature.⁴ Few articles showed the stability of cefuroxime sodium solutions in different conditions of reconstitution but not at higher concentrations than 60 mg/mL.^{5,6}

The purpose of this investigation was to determine the stability of 90 mg/mL cefuroxime sodium solution reconstituted in 0.9% saline and stored in a polypropylene syringe at different storage conditions.

Method

Reagents

Sodium acetate and glacial acetic acid both of analytical grade were obtained from J.T. Baker (Deventer, The Netherlands). Acetonitrile of high-performance liquid chromatography (HPLC) grade solvent was purchased from J.T. Baker. Cefuroxime sodium CRS was supplied by EDQM (Strasbourg, France) while orcinol was from Sigma-Aldrich NV/SA (Steinheim, Germany). Solution 0.9% NaCl used to dilute cefuroxime sodium was obtained from Baxter S.A. (Lessines, Belgium). Ultrapure water was supplied by Milli-Q equipment (Millipore, Bedford, MA, USA).

Instrumentation and chromatographic conditions

The chromatographic system from Agilent Technologies (Waldbronn, Germany) consisted in a quaternary pump, an automatic injector, a 25°C thermostated column compartment and a diode array detector, all of 1200 series. The Chemstation software was used for system control and data acquisition. The reverse-phase column Spherisorb C6 (150 mm x 4,6 mm; 5 µm) was provided by Sulpeco Company (Bellefonte, Pennsylvania). The HPLC analysis was conducted according to a method from the U.S. Pharmacopeial Convention.⁷ The flow rate was set at 2.0 mL/min. The total runtime was 5 minutes. The system was maintained at ambient temperature. The injection volume was 10 µL. The analytes were detected photometrically at 254 nm. The mobile phase was a suitable mixture of pH 3.4 acetate buffer (50 mL of 0.1 M sodium acetate mixed with 950 mL of 0.1 N acetic acid) and acetonitrile (10:1 v/v) degassed using an ultrasonic bath. The mobile phase pH adjustments were carried out with a precision pH meter MP225 provided by Mettler Toledo S.A. (Zaventem, Belgium).

Stability study

Thirty six vials of cefuroxime sodium (Zinacef® 1500 mg, GlaxoSmithKline Wavre, Belgium) were reconstituted in aseptic conditions with 0.9% saline to 90 mg/mL and stored in 12 50-mL polypropylene syringes. Three syringes were stored in a refrigerator (2 - 8°C), six others at room temperature (20 - 25°C) and three in an incubator (38 - 42°C). All sample solutions were stored in a dark room, up to the designated day of analysis, except three syringes stored at 25°C. On each day of analysis (days 0, 1, 2, 7, 14), 90 mg/mL sample solutions were diluted to a 0.05 mg/mL solution with ultrapure water. All samples were analyzed in triplicate.

Calibration standards in the range of 0.02 mg/mL to 0.06 mg/mL at five concentration levels (0.02, 0.03, 0.04, 0.05 and 0.06 mg/mL) were prepared by diluting cefuroxime sodium reference in ultrapure water. Each standard solution was assayed in duplicate by HPLC. According to the U.S. Pharmacopeial Convention, a 1.5 mg/mL internal standard (orcinol) solution was added to each sample and standard solutions.⁷ System suitability test was performed each analysis day.

Physical tests

On each study day, sample solutions were inspected visually for changes in colour and clarity. The presence of particular matter was also checked.

Forced degradation

20.0 mL of 0.100 mg/mL cefuroxime sodium CSR in water were placed in a water-bath at 80°C during 15 minutes to accelerate product degradation. After cooling, the solution was injected into the LC system. This procedure was recommended by the European Pharmacopoeia 9.0 in order to produce the degradation product.⁸

Data analysis

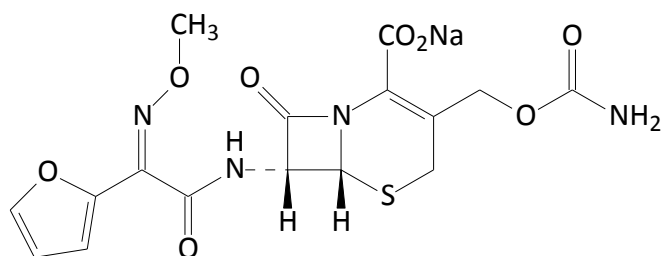
Cefuroxime sodium concentration in the sample solutions was calculated on the basis of the peak area ratios (cefuroxime/orcinol) using a linear regression model. The results from triplicate samples were compared to the labeled amount of cefuroxime sodium concentration and then averaged. This formula was used at each storage condition. The solution was considered as stable if the percentage of cefuroxime sodium was $\geq 90\%$.

Results

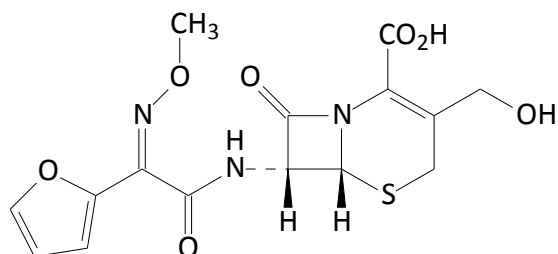
HPLC analysis

Selectivity of the analytical method was evaluated.⁷ As shown in Figure 2, the main degradation product (descarbamoyl-cefuroxime, cf. Figure 1) is clearly separated from the analyte and the internal standard. Cefuroxime and degradation product eluted at 2.2 min and 1.7 min, respectively.

Figure 1. Structures of cefuroxime sodium (a) and decarbamoyl-cefuroxime (b)

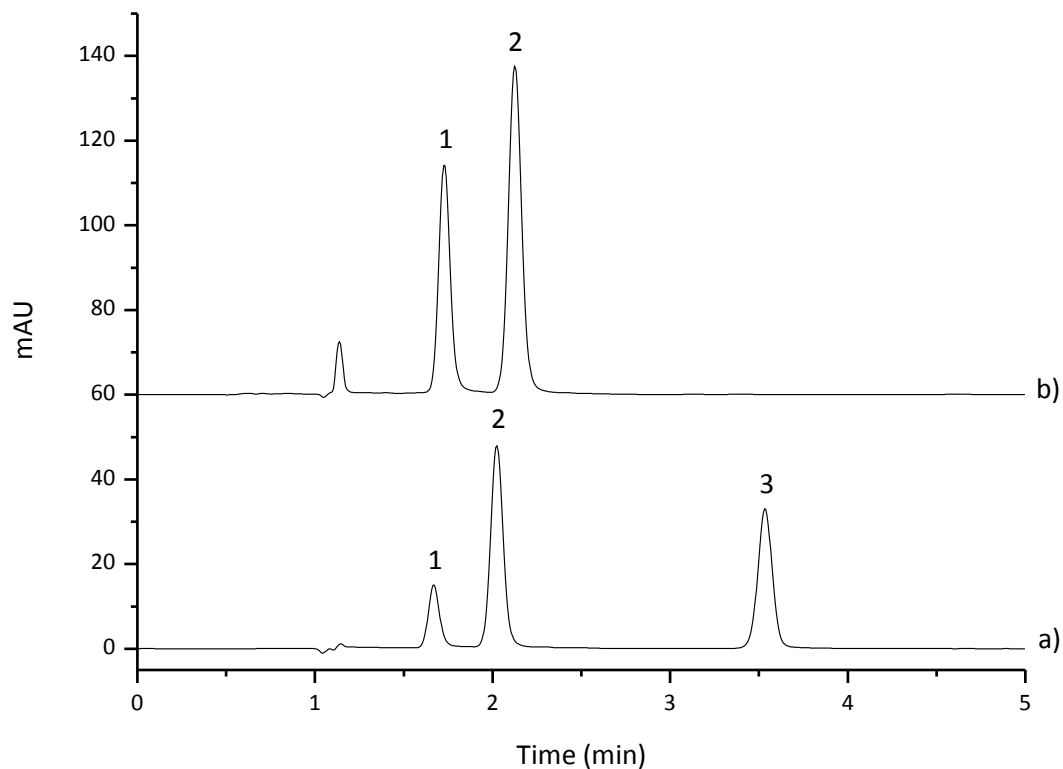


Cefuroxime sodium (a)



Descarbamoyl-cefuroxime (b)

Figure 2. Comparison of chromatograms of cefuroxime sodium 0.05 mg/mL sample solution stored at 40°C (a) and of forced degradation standard solution (b). Peak 1: descarbamoyl-cefuroxime; peak 2: cefuroxime; peak 3: orcinol.



Chemical Stability Study

The analytical results are summarized in Table 1 which shows the cefuroxime sodium concentrations at different storage conditions. Table 2 shows the increase of degradation product concentration with time and heat.

Table 1. Recovery values of cefuroxime sodium (mean \pm SD (%); n=3) in polypropylene syringes stored at different temperatures.

Time (day)	4°C light protected	25°C light protected	25°C exposed to light	40°C light protected
0	/	102.44 \pm 1.97 %	106.17 \pm 2.77%	/
1	/	98.26 \pm 1.06 %	101.16 \pm 1.06%	55.21 \pm 0.73 %
2	/	93.68 \pm 2.52 %	90.60 \pm 0.44%	/
7	97.89 \pm 1.10 %	76.94 \pm 1.03 %	59.91 \pm 0.51 %	/
14	96.66 \pm 0.84 %	/	/	/

Table 2. Concentration of the degradation product (descarbamoyl-cefuroxime; mean \pm SD (%); n=3) in the samples stored under light protection at different temperatures.

Time (day)	4°C	25°C	40°C
1	/	2.51 \pm 0.03 %	15.71 \pm 0.13 %
2	/	3.04 \pm 0.08 %	/
7	0.76 \pm 0.08 %	/	/

Physical Tests

The intensity of the light-yellow colour increased with time, heat and exposure to light. Storage at 40°C caused the colour to become more intense. At 4°C, there was no significant change in the physical appearance. There was a slight increase in the yellow colour of the solutions stored at 25°C with protection of the light. Storage at room temperature under light exposure caused the colour to become more intense. No precipitation was observed under any of the storage conditions.

Discussion

This study shows that a 90 mg/mL cefuroxime sodium infusion syringe is stable for 48 hours when stored at 25°C (protected or not from light) and for at least 14 days when stored at 4°C. These results are consistent with previous findings from literature. Stiles et al demonstrated the stability of 60 mg/mL cefuroxime solutions conserved in polyvinyl chloride reservoirs for 4 days at 3°C after 30 days at -20°C.⁵ Gupta VD determined the stability of cefuroxime sodium solutions (50 mg/mL) in 0.9% sodium chloride after storage in 5-mL polypropylene syringes for 2 days at room temperature and for at least 21 days at 5°C.⁶ Other reports investigated also the stability of this antibiotic at 10 mg/mL and 15 mg/mL in different containers and temperatures.^{9,10}

According to the European Pharmacopoeia, the main degradation product was identified as descarbamoyl-cefuroxime which has a retention time $\pm 0,7$ x cefuroxime retention time.⁸ We observe a correlation between the increase of the degradation product concentration with time and heat and the intensity of the colour of the solution.

To our knowledge, the present study is the first to demonstrate the stability of cefuroxime sodium at this high concentration (4.5 g cefuroxime in a 50-mL polypropylene syringe). The interest in clinical practice is on one hand to limit the injected volume especially for patients with fluid restriction and on the other hand to use continuous infusion in efficient pharmacological conditions. Extended or continuous infusion of β -lactams has consistently been shown to optimize pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment, particularly in patients with severe infections.^{2,4,11} However, evidence suggesting improved outcomes is still limited.¹²⁻¹⁵ Only a few clinical trials have documented the efficacy, pharmacokinetic properties and pharmacoeconomic considerations of a continuous infusion of cefuroxime.^{16,17} Using population pharmacokinetic modeling and dosing simulation, Carlier et al showed that continuous infusion of higher than manufacturer licensed doses of cefuroxime after a loading dose is more likely to achieve pharmacokinetic/pharmacodynamic targets in critically ill patients.¹⁸

Considering the stability for 14 days when stored at 4°C, hospital pharmacy can safely prepare the 50-mL syringes twice a month in a centralized service, commonly called CIVAS (Centralized Intravenous Additive Services). CIVAS provides a preparation under tightly controlled conditions that guarantee the chemical stability and the microbiological quality of the “ready-to-use” injectable drugs and minimize preparation errors.¹⁹

This study entails some limitations. Other conditions of reconstitution (e.g. glucose 5%) or storage (e.g. polypropylene bags) could have been tested. The results of this study cannot be extrapolated to these conditions. The hospital pharmacist has to identify these limitations to be able to prepare safely the twice monthly ready-to-use sterile injectable solutions. Another limitation is that the pH values of the solution were not measured.

Conclusion

Solutions of 90 mg/mL cefuroxime sodium packaged in polypropylene syringes remained above 90% of the theoretical value during 48 hours when stored at 25°C and for at least 14 days when stored at 4°C. Therefore, this solution may be used as a continuous infusion and also may be prepared safely in advance.

Aknowledgments

We like to thank V. Hurllet for his technical help during chromatographic and data processing and P. Damas, F. Fripiat, C. Ernes and N. Layios for helpful comments.

Compliance with ethical standards

Funding: No specific funding was received for this work.

Declaration of interest: The authors report no declarations of interest.

Informed consent: For this type of study formal consent is not required.

References

1. Craig WA. Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clin Infect Dis*. 1998;26(1):1–10.
2. Mouton JW, Vinks AA. Is continuous infusion of β -lactam antibiotics worthwhile? efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother* 1996;38(1):5–15.
3. Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2006;26(9):1320–32.
4. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of β -lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(1):11–8.
5. Stiles ML, Allen LV, Fox JL. Stability of ceftazidime (with arginine) and of cefuroxime sodium in infusion-pump reservoirs. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49(11):2761–4.
6. Gupta VD. Chemical stability of cefuroxime sodium after reconstitution in 0.9% sodium chloride injection and storage in polypropylene syringes for pediatric use. *Int J Pharm Compd*. 2003;7(4):310–2.
7. United States Pharmacopeial Convention. USP 40; 2017.
8. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), 2018. European Pharmacopoeia 9th Edition. Council of Europe. Strasbourg (France); 2018.

9. Feutry F, Simon N, Genay S, Lannoy D, Décaudin B, Labalette P, et al. Stability of 10 mg/mL cefuroxime solution for intracameral injection in commonly used polypropylene syringes and new ready-to-use cyclic olefin copolymer sterile vials using the LC-UV stability-indicating method. *Drug Dev Ind Pharm.* 2016;42(1):166-74.
10. Galanti L, Hecq J, Vanbeckbergen D, Jamart J. Long-term stability of cefuroxime and cefazolin sodium in intravenous infusions. *J Clin Pharm Ther.* 1996;21(3):185–9.
11. Craig WA, Ebert SC. Continuous Infusion of β -Lactam Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(12):2577–83.
12. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of β -lactam antibiotics*. *Crit Care Med.* 2009;37(6):2071–8.
13. Tamma PD, Putcha N, Suh YD, Van Arendonk KJ, Rinke ML. Does prolonged β -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2011;11:181.
14. Osthoff M, Siegemund M, Balestra G, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. Prolonged administration of β -lactam antibiotics – a comprehensive review and critical appraisal. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:1–13.
15. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis : a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):108–20.
16. Ambrose PG, Quintiliani R, Nightingale CH, Nicolau DP. Continuous vs. intermittent infusion of cefuroxime for the treatment of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract.* 1998;7(9):463–70.
17. Pass SE, Miyagawa CI, Healy DP, Ivey TD. Continuous Infusion in Coronary Bypass Graft Patients. *Ann Pharmacother.* 2001;35(4):409–13.
18. Carlier M, Noë M, Roberts JA, Stove V, Verstraete AG, Lipman J, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of cefuroxime in critically ill patients : non-standard dosing approaches are required to achieve therapeutic exposures. *J Antimicrob Chemoth.* 2014;69(10):2797–803.
19. Allwood MC. Practical guides I : Central intravenous additive services. *J Clin Pharm Ther.* 1994;19:137-45.

Chapitre 5

Continuous infusion of cefepime and neurotoxicity: a retrospective cohort study

Christelle Vercheval, Bernard Sadzot, Nathalie Maes, Raphaël Denooz, Pierre Damas and Frédéric Frippiat

Revised manuscript submitted in Clinical Microbiology and Infection

Abstract

Objectives: Neurotoxicity related to cefepime is increasingly reported in the literature but specific data concerning continuous infusion (CI) of the drug are still lacking. Our primary objective was to evaluate the incidence of neurotoxicity related to CI of cefepime and the associated risk factors. Our secondary objectives were to analyze the plasma cefepime concentrations and to define the threshold above which neurotoxicity occurs.

Methods: In this single-center retrospective cohort study, all adult patients who underwent at least one cefepime therapeutic drug monitoring (TDM) and were treated with CI of 4 g/day between January 2017 and June 2019 were included. Neurotoxicity was evaluated according to a strict definition and was correlated with steady-state concentration at the time of toxicity presentation.

Results: Ninety eight patients with 201 cefepime TDM were included, with an incidence of neurotoxicity of 14.3% (14/98). Patients with neurotoxicity had more often underlying brain disease [35.7% (5/14) vs 11.9% (10/84), $p=0.030$] and higher steady-state concentrations (mean \pm SD 71.8 ± 32.9 mg/L vs 49.6 ± 30.6 , $p=0.036$) than the others. A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis yielded a cefepime steady-state concentration of 63.2 mg/L as the best cutoff point between patients with or without neurotoxicity. A mean steady-state concentration of 46.4 mg/L was achieved if the dosages of cefepime were adapted to renal function (RF) which was under our threshold concentration but above our highest PK/PD target of 32-40 mg/L.

Conclusions: Our results suggest that 4 g/day of cefepime adapted to RF and infused over 24 hours is a trade-off for the risk/benefit ratio, when used empirically.

Introduction

Cefepime is a fourth-generation cephalosporin belonging to the β -lactam antibiotics. The β -lactams are time-dependent antibiotics, meaning that their antibacterial activity is related to the time which the free concentration is maintained above the minimum inhibitory concentration (MIC) during a given dosing interval ($fT > MIC$). [1] In clinical practice, continuous or extended infusion of β -lactam antibiotics has been advocated for maximizing the time the antimicrobial concentration remains above the MIC and optimizing PK/PD targets but clear clinical benefits are still debated. [2–8]

Despite persisting controversies about its safety and efficacy, [9,10] cefepime remains among the cornerstones of antibiotic therapy in guidelines e.g. for febrile neutropenia and nosocomial pneumonia. [11,12] Neurotoxicity related to cefepime is increasingly reported in the literature and correlated with higher trough plasma concentration but specific data concerning CI of the drug are still lacking. [13–16] The primary objective of this study was to evaluate the incidence of neurotoxicity related to 4 g/day of cefepime in CI and the associated risk factors. The secondary objectives were to analyze the plasma cefepime concentrations and to define the threshold above which neurotoxicity occurs.

Methods

Study design and setting

This single-centre retrospective cohort study was conducted at the University Hospital of Liège, a tertiary care teaching hospital in Liège, Belgium. We reviewed all patients aged ≥ 18 years who underwent at least one cefepime therapeutic drug monitoring (TDM) between 1 January 2017 and 30 June 2019. TDM results were extracted from the laboratory information system and matched to computerized medical records to include patients who had been treated with CI of 4 g/day (dosage adjustments depending on renal function (RF)) and who underwent TDM ≥ 24 hours after the initiation of CI (steady-state level). If multiple steady-state concentrations were available, each measured concentration was recorded. The study protocol was approved by the local ethics committee (reference number: 2019/314).

Data collection and definitions

Using a standard data collection tool, a clinical pharmacist reviewed the medical records of all included patients and extracted demographic and clinical data (age, gender, weight, height, need for intensive care or continuous renal replacement therapy (CRRT), comorbidities and immunosuppression).[17] Details of infection (site, microbiological data, MIC of the bacteria), antimicrobial prescription (starting and stopping dates, dosages at baseline and at each TDM time) and cefepime measurement (dates, results in mg/L) were collected. The dosages at baseline and at each TDM time were categorized as “appropriate” or “not appropriate” with respect to the RF (available within 24 hours at baseline and each TDM time). The RF was estimated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation for estimating the glomerular filtration rate (eGFR).[18] We defined the appropriate use of CI of 4 g cefepime as eGFR > 60 mL/min (4 g/day), eGFR between 30 and 59 mL/min (3 g/day), eGFR between 15 and 29 mL/min (2 g/day), eGFR below 15 mL/min (1 g/day) and in the case of CRRT (4 g/day). We defined PK/PD target for cefepime as targeting plasma concentration ≥ 4 -5 times the MIC of the causative bacteria for 100% of the dosing interval. For non-documented infections, the highest EUCAST breakpoint for *Pseudomonas spp*, i.e. 8 mg/L, was used meaning a target ≥ 32 and 40 mg/L. Specific data including medical history of the underlying brain disease (epilepsy, ischemic stroke, neurosurgery, other) and co-administered medications with potential neurotoxicity by the online IBM Micromedex[®] database were reviewed as well.

In order to associate neurotoxicity related to cefepime, medical records were systematically analyzed in detail up to one week before starting cefepime whenever possible and 30 days after stopping cefepime except in the event of the patient's death. Patients were deemed to meet criteria for suspected neurotoxicity if one or more of the following clinical features were recorded in the medical records:

- (i) New signs and/or symptoms related to neurotoxicity occurring after 24 hours of cefepime. Search terms, based on literature, included: neurotoxicity, altered mental status, reduced consciousness, confusion, myoclonus, aphasia, agitation, disorientation, seizures, hallucinations, encephalopathy, status epilepticus, non-convulsive status epilepticus (NCSE).[19,20]
- (ii) Diagnostic tests such as electroencephalography (EEG) and/or brain imagery.

Each clinical feature was evaluated according to its temporal relationship with cefepime administration and, if possible, interventions of the treating physician with or without symptom relief (cefepime discontinuation, dose reduction, hemodialysis, or treatment with one or more anticonvulsant drugs including benzodiazepines) to identify neurotoxicity related to cefepime. Any patient with suspected neurotoxicity was independently reviewed by two investigators (an infectious disease (ID) physician not blinded to TDM and a neurologist blinded to TDM). The likelihood of causality of neurotoxicity related to cefepime was assessed using the WHO-Uppsala monitoring centre (UMC) system.[21] The presence of another explanation for the neurological symptoms or diagnostic tests, such as disease or other drugs, was a criteria to render the connection unlikely. Neurotoxicity for which causality was certain, probable or possible was defined as neurotoxicity related to cefepime and was included in the statistical analysis. In case of disagreement between investigators, a multidisciplinary meeting with an ID physician, a neurologist, an intensivist and a clinical pharmacist was organized to assess the patient's neurotoxicity. Of note, these findings were correlated with steady-state concentrations closest to the development of suspected neurotoxicity. For statistical analysis, we considered the highest cefepime plasma concentration in individuals with multiple steady-state concentrations and without neurotoxicity.

Analytical methods

The concentrations of total cefepime in plasma were determined by validated chromatographic method as previously described.[22] The microbiology laboratory routinely measures bacterial MICs for antibiotics. MICs were determined by Vitek2 System (bioMérieux®, France) according to manufacturer's instructions. For multi-resistant Gram negative bacilli, the main MICs were determined on specific request either by the Etest® method according to the manufacturer (bioMérieux, France) or by broth microdilution method using Thermo Scientific™ Sensititre™ plates (ThermoFisher Scientific, UK) with Mueller–Hinton broth, as indicated by EUCAST. All results were interpreted according to the EUCAST clinical breakpoints.

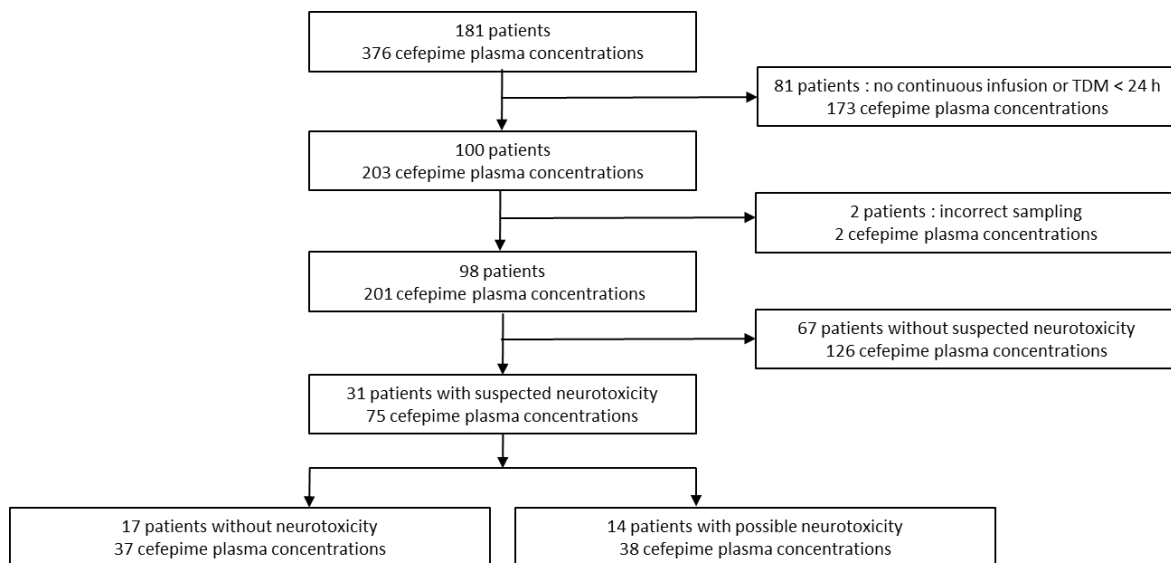
Statistical analysis

Data were summarized as mean and standard deviation (SD) or as median and interquartile range (IQR) for continuous variables, while frequency tables were used for categorical variables. The impact of each baseline characteristics and cefepime treatment on neurotoxicity was assessed by logistic regression analysis. Associations were expressed by the odds ratio (OR) and its 95% Wald confidence interval (95%CI). The receiver operating characteristic (ROC) curve method was used to determine an optimal Youden cut-off value on the cefepime plasma concentration to discern patients with and without risk of neurotoxicity. Missing data were not replaced. Results were considered significant at the 5% critical level ($p < 0.05$). Data analysis was carried out using SAS (version 9.4 for Windows) and R (version 3.6.1, ROCR and OptimalCutpoints packages) software.

Results

A total of 181 individuals underwent one or more cefepime TDM between 1 January 2017 and 30 June 2019 (Figure 1). Of these, 98 patients were included and 201 cefepime concentrations were available for assessment. Patient baseline characteristics and details of cefepime treatment are summarized in Table 1. Cefepime was prescribed in 58.2% (57/98) patients with respiratory infection, 17.4% (17/98) patients with complicated skin and soft tissue infection or bone and joint infection, and 10.2% (10/98) subjects with urinary tract infection. Sixty-nine (70.4%) of all 98 infections were confirmed microbiologically and were most commonly caused by Enterobacteriaceae ($n=49$) with a median MIC of 0.12 (IQR 0.12-1.0) mg/L followed by *Pseudomonas aeruginosa* ($n=23$) with a median MIC of 2.0 (IQR 2.0-8.0) mg/L. The median duration of cefepime treatment was 7.0 (IQR 4.0-9.0) days.

Figure 1. Study flowchart



Of the 98 study patients, 31 (31.6%) presented with new signs and/or symptoms related to neurotoxicity and/or had diagnostic tests in their medical records and 14 (14.3%) were considered to experience a possible neurotoxicity related to cefepime according to the WHO-UMC system but none presented with a probable or a certain causality. The median time to develop possible neurotoxicity was 3.5 (IQR 1.5-6.5) days. Twelve of the 14 patients (86%) were diagnosed with the presence of new signs and/or symptoms: encephalopathy (n=5), reduced consciousness (n=5), confusion (n=4), altered mental status (n=2), agitation (n=1), myoclonus (n=1) and seizures (n=1). The other two patients were diagnosed only with clinical features on EEG.

When comparing patients with and without possible neurotoxicity by logistic regression analysis for each variable separately, the presence of an underlying brain disease ($p=0.030$) and the cefepime steady-state concentration ($p=0.036$) were found to be significant (Table 1). Patients with an underlying brain disease had a fourfold increased risk of neurotoxicity and steady-state concentrations were significantly higher in patients who experienced neurotoxicity.

ROC curve analysis yielded a cefepime steady-state concentration of 63.2 mg/L as the best cutoff point between the two groups of patients. The corresponding sensitivity was 64.3 %, the specificity 82.1% and the area under the ROC curve amounted 0.74 (Figure 2). Of 201 cefepime TDM available, 125 (62%) were the results of daily dose adapted to RF with a mean steady-state concentration of 46.4 mg/L (Table 2). The others were not adapted to RF or resulted in a dose adjustment strategy.

Table 1. Baseline characteristics and cefepime treatment of study patients and between patients with and without possible neurotoxicity

Variable*	All	Without possible neurotoxicity	With possible neurotoxicity	Logistic regression	
	n=98	n=84	n=14	OR (95% CI)	p-value
Age (years)	66.3 ± 13.3	65.7 ± 12.9	70.4 ± 15.9	1.0 (0.98 ; 1.1)	0.22
Male gender	65 (66.3)	56 (66.7)	9 (64.3)	0.90 (0.28 ; 2.9)	0.86
BMI (kg/m ²)	26.1 ± 5.9	25.9 ± 5.9	27.6 ± 6.0	1.0 (0.96 ; 1.1)	0.31
Cardiovascular disease	55 (56.7)	48 (57.1)	7 (50.0)	0.75 (0.24 ; 2.3)	0.62
Diabetes	20 (20.4)	15 (17.9)	5 (35.7)	2.6 (0.75 ; 8.7)	0.13
COPD/asthma	29 (29.6)	25 (29.8)	4 (28.6)	0.94 (0.27 ; 3.3)	0.93
Cancer	33 (33.7)	30 (35.7)	3 (21.4)	0.49 (0.13 ; 1.9)	0.30
Solid organ transplant	6 (6.1)	5 (6.0)	1 (7.1)	1.2 (0.13 ; 11)	0.86
Stem cell transplant	4 (4.1)	4 (4.8)	0 (0.0)	NA	0.98
Immunocompromised	27 (27.6)	25 (29.8)	2 (14.3)	0.39 (0.08 ; 1.9)	0.24
Underlying brain disease	15 (15.3)	10 (11.9)	5 (35.7)	4.1 (1.1 ; 15)	0.030
Alcohol intake	10 (10.2)	9 (10.7)	1 (7.1)	0.64 (0.08 ; 5.5)	0.69
Drug abuse	4 (4.1)	4 (4.1)	0 (0.0)	NA	0.98
Estimated glomerular filtration rate (mL/min)	50.3 ± 13.9	51.1 ± 13.5	46.1 ± 15.4	0.98 (0.94; >1.0)	0.22
≥ 60 mL/min	60 (61.2)	53 (63.1)	7 (50.0)	-	-
30 – 59 mL/min	24 (24.5)	21 (25.0)	3 (21.4)	-	-
15 – 29 mL/min	14 (14.3)	10 (11.9)	4 (28.6)	-	-
< 15 mL/min	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
Continuous renal replacement therapy	6 (6.1)	4 (4.8)	2 (14.3)	3.3 (0.55 ; 20)	0.19
Requiring intensive care	52 (53.1)	44 (52.4)	8 (57.1)	1.2 (0.39 ; 3.8)	0.74
Baseline cefepime loading dose	67 (68.4)	58 (69.0)	9 (64.3)	0.81 (0.25 ; 2.6)	0.72
Baseline cefepime daily dose	3.9 ± 0.97	3.9 ± 0.98	3.9 ± 0.95	0.95 (0.53 ; 1.7)	0.86
Maximum cefepime daily dose	3.9 ± 1.0	3.9 ± 1.0	4.0 ± 1.1	1.1 (0.61 ; 1.9)	0.81
At least one daily dose not adapted to renal function	29 (29.6)	26 (31.0)	3 (21.4)	0.61 (0.16 ; 2.4)	0.47
Duration of cefepime treatment (days)	9.0 ± 10.8	9.3 ± 11.6	7.4 ± 3.0	0.98 (0.90 ; 1.1)	0.55
Co-administered medications potentially neurotoxic	20 (20.4)	16 (19.0)	4 (28.6)	1.7 (0.47 ; 6.1)	0.42
Cefepime steady-state concentration (mg/L)	52.8 ± 31.7	49.6 ± 30.6	71.8 ± 32.9	1.02 (1.001 ; 1.03)	0.036

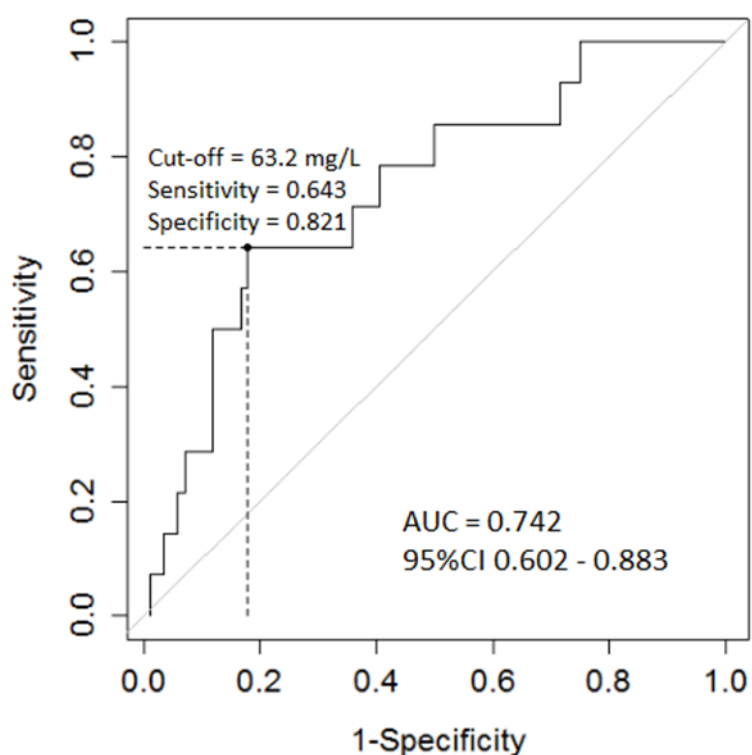
*Results are mean ± SD or number (%); NA (not applicable)

Table 2. TDM results (mg/L) for appropriate use of CI ($n=125$ TDM)

	<i>n</i>	Mean \pm SD
eGFR \geq 60 mL/min and cefepime 4 g/day	88	44.2 \pm 31.3
eGFR 30 - 59 mL/min and cefepime 3 g/day	10	52.0 \pm 17.0
eGFR 15 - 29 mL/min and cefepime 2 g/day	11	56.2 \pm 15.9
eGFR < 15 mL/min and cefepime 1 g/day	0	-
CRRT and cefepime 4 g/day	16	47.8 \pm 19.6
Total	125	46.4 \pm 28.1

eGFR (estimated glomerular filtration rate), CRRT (continuous renal replacement therapy)

Figure 2. ROC curve of cefepime plasma concentration with respect to neurotoxicity.



Discussion

This study showed that neurotoxicity possibly related to 4 g/day of cefepime in CI was associated with underlying brain diseases and steady-state concentrations with a predictive threshold concentration of 63.2 mg/L. Our findings are in concordance with four retrospective cohort studies: higher cefepime concentrations were significantly associated with risk of neurotoxicity.[13–16] Nevertheless, most of them reviewed the use of II of cefepime with inclusion of daily dose > 4 g and analyzed the trough concentration data leading to different threshold of neurotoxicity. Only Huwyler et al. included patients with CI (25/93, 27%) but they were not able to find a specific threshold with this mode of infusion.[14] Concerning the increased risk of neurotoxicity in patients with an underlying brain disease, this is in line with previous studies.[19,23] The physiopathology of cefepime induced neurotoxicity is thought to be related to the concentration-dependent inhibition of the inhibitory transmitter, gamma-aminobutyric acid (GABA) binding to GABA_A receptors. [23,24] As the mechanism remains to be determined, it is difficult in this retrospective study to consider a common explanation leading to increased cerebrospinal fluid concentration and this is beyond the scope of our work.

To define neurotoxicity related to cefepime, other criteria were used compared to the previous studies.[13–16] Our study is the first to use a neurologist to review all medical records from patients with suspected neurotoxicity. With this specificity, two patients whom the treating physician did not mention neurologic adverse events in the medical record were considered to experience possible neurotoxicity suggested by EEG findings showing the importance of diagnostic tools like EEG.[19,20,23] Moreover, a multidisciplinary meeting was organized to avoid discrepancy between assessors. Neurotoxicity related to cefepime remains a challenge to recognize especially in the critically ill population due to widely varying symptoms that are common in the intensive care unit; in this context we agree with Lau et al. that the assessment of neurotoxicity requires further validation and standardization in future investigations.[16,19]

In our cohort, no patient presented a neurotoxicity related to cefepime with a probable or a certain causality according to WHO-UMC system by contrast to the study by Lau et al.[16] All patients who experienced neurotoxicity were rated as only possible because the neurological adverse effect could also be explained by disease or other drugs, which is comparable with the findings of Huwyler et al. and Boschung et al.[14,15] Our incidence of neurotoxicity related to cefepime (14.3%) was consistent with the Huwyler et al. study (11%) but was lower than the studies by Lamoth et al. and Boschung et al. (20% and 23.2% respectively) and higher than the Lau et al. study (6%) which may be explained by the inclusion of different populations and the use of different definitions to evaluate the neurotoxicity.[13–16] The number of patients treated by cefepime during the study period was not known and therefore the overall incidence was not possible. Moreover, our incidence could be overestimated, since cefepime TDM was not systematic but let to the discretion of the treating physician. TDM would have been performed on patients more susceptible to neurotoxicity such as patients with underlying brain diseases or renal insufficiency. Other studies showed no adverse effect with 4 g/day of cefepime infused over 24 hours but the number of patients was small.[25–27]

A mean steady-state concentration of 46.4 mg/L was achieved if the dosages of cefepime were adapted to RF. Considering our PK/PD target for cefepime, this value was 4-5 times higher than the MIC for the majority of the pathogens isolated in this study (except for two pathogens with a MIC of 16 mg/L) and above 32 and 40 mg/L as defined for non-documented infections while remaining under our threshold concentration of 63.2 mg/L.

The present study entails several limitations. It is a retrospective study, and despite a strict definition of neurotoxicity being used, examination of all confounders was not reviewed. Renal function may be overestimated by MDRD equation particularly in critically ill patients, although this equation is used in everyday practice by the clinicians in our hospital.[28] The laboratory calculated the total concentration of cefepime but we did not consider free drug concentration due to protein-bound of less than 20%.[29] The exact steady-state concentration at the time of presentation of suspected neurotoxicity was not possible for all patients experiencing possible neurotoxicity, hence we selected the closest TDM result at the time of toxicity presentation.

In conclusion, our results suggest that 4 g/day of cefepime adapted to RF and infused over 24 hours is a trade-off for the risk/benefit ratio, when used empirically. Special attention should be paid for patients with an underlying brain disease. We recommend routine cefepime TDM to individualize its dosing and also to avoid the risk of neurotoxicity related to its use. Our threshold concentration is a concrete data for an optimal dose adjustment strategy. These findings should be confirmed in large prospective studies with an appropriate and validated definition of neurotoxicity related to cefepime. Moreover, these studies should compare the safety of CI and II, and define specific concentration threshold for each mode of infusion.

Acknowledgements

We would like to thank Amélie Beckers, Pierre-François Demeuldre and Céline Fombellida-Lopez, for their valuable help with data collection; Prof. Adelin Albert, Manon Gillet, Dr. Jean-Baptiste Giot and Prof. Pierrette Melin for their helpful comments and Dr. Padmasayee Papineni for language revision.

Funding

No specific funding was received for this work.

Transparency declarations

All authors: None to declare.

References

- [1] Craig WA. Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Parameters : Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1–12.
- [2] Mouton JW, Vinks AA. Is continuous infusion of / Mactam antibiotics worthwhile ? efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:5–15.
- [3] Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2006;26:1320–32.
- [4] Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of β -lactam antibiotics in severe infections : a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:11–8.
- [5] Lal A, Jaoude P, El-Solh AA. Prolonged versus intermittent infusion of β -lactams for the treatment of nosocomial pneumonia: A meta-analysis. *Infect Chemother* 2016;48:81–90.
- [6] Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis : a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1–13.
- [7] Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2018;43:155–70.
- [8] Burgess SV, Mabasa VH, Chow I, Ensom MHH. Evaluating Outcomes of Alternative Dosing Strategies for Cefepime : A Qualitative Systematic Review. *Ann Pharmacother* 2015;49:311–322.
- [9] Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7: 338–48.
- [10] Kim PW, Wu Y, Cooper C, Rochester G, Valappil T, Wang Y, et al. MetaAnalysis of a Possible Signal of Increased Mortality Associated with Cefepime Use. *Clin Infect Dis* 2010;51:381–9.

- [11] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:e61–111.
- [12] Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Viscoli C, Gyssens IC, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance. *Haematologica* 2013;98:1826–35.
- [13] Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, et al. High Cefepime Plasma Concentrations and Neurological Toxicity in Febrile Neutropenic Patients with Mild Impairment of Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4360–7.
- [14] Huwyler T, Lenggenhager L, Abbas M, Lorenzini KI, Hughes S, Huttner B, et al. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity : a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:454–9.
- [15] Boschung-Pasquier L, Atkinson A, Kastner LK, Banholzer S, Haschke M, Buetti N, et al. Cefepime neurotoxicity: thresholds and risk factors. A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2019:1–7.
- [16] Lau C, Marriott D, Gould M, Andresen D, Reuter SE, Penm J. A retrospective study to determine the cefepime-induced neurotoxicity threshold in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 2019:1–8.
- [17] Greenberg JA, Hohmann SF, Hall JB, Kress JP, David MZ. Validation of a method to identify immunocompromised patients with severe sepsis in administrative databases. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:253–8.
- [18] Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular. *Ann Intern Med* 2006;145:247–54.
- [19] Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity : a systematic review. *Critical Care* 2017;21:1–8.
- [20] Appa AA, Jain R, Rakita RM, Hakimian S, Pottinger PS. Characterizing Cefepime Neurotoxicity : A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis* 2016;4:1–5.
- [21] The Uppsala Monitoring Center. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment.
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf

- [22] Denooz R, Charlier C. Simultaneous determination of five β -lactam antibiotics (cefepim, ceftazidim, cefuroxim, meropenem and piperacillin) in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2008;864:161–7.
- [23] Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drug Saf* 2017;40:1171–98.
- [24] Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: From bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:649–53.
- [25] Alvarez SD, Del M, Fernández C, Aragon G, Moreno A, Alonso FP, et al. Clinical and Electroencephalographic Assessment of Cefepime During Treatment of Nosocomial Infections in Neurological Patients Clinical and Electroencephalographic Assessment of Cefepime During Treatment of Nosocomial Infections in Neurological Patients. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2011;11:1–5.
- [26] Huang H, Huang S, Zhu P, Xi X. International Journal of Antimicrobial Agents Continuous versus intermittent infusion of cefepime in neurosurgical patients with post-operative intracranial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:68–72.
- [27] Jaruratanasirikul S, Sriwiriyanjan S, Ingviya N. Continuous infusion versus intermittent administration of cefepime in patients with Gram-negative bacilli bacteraemia. *J Pharm Pharmacol* 2002;54:1693–6.
- [28] Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients - Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique - SFPT) and the French Society of Anaesthesia . *Crit Care* 2019;23:1–20.
- [29] Barbhuiya RH, Forgue ST, Gleason CR, Knupp CA, Pittman KA, Weidler DJ, et al. Pharmacokinetics of cefepime after single and multiple intravenous administrations in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:552–7.

Chapitre 6

Discussion et conclusion

Dans ce dernier chapitre, un résumé de chaque étude est suivi de quelques perspectives. Une discussion générale et une conclusion le clôturent.

Promotion du bon usage des anti-infectieux

La **première étude (Chapitre 2)** était une étude prospective, non contrôlée, de type « série chronologique interrompue » ayant pour but d'améliorer la qualité de documentation des antibiothérapies dans les dossiers médicaux du Sart Tilman, un des sites hospitaliers du CHU de Liège. Pour cela, des enquêtes de prévalence ont été menées avant et après une stratégie combinant plusieurs interventions du GGA afin d'atteindre pour trois indicateurs de qualité la valeur cible de 90%: mention de (1) l'indication, (2) l'antibiothérapie prescrite et (3) la durée ou la date de réévaluation dans les dossiers médicaux informatisés.

Dix enquêtes ont été réalisées dans les phases pré-intervention (phase I) et post-intervention (phase II). En tout, 10437 plans d'administration de médicament ont été revus, parmi lesquels 2802 patients (26.8%) ont reçu un ou plusieurs antibiotiques (classe ATC J01). Les dossiers médicaux de 2306 patients sous antibiothérapie ont été analysés. Suite aux interventions du GGA, nous avons constaté l'amélioration des trois indicateurs de qualité dans les dossiers des patients sous antibiothérapie: (1) l'indication (de $83,4\% \pm 10,4\%$ à $90,3\% \pm 6,6\%$, $p=0,0013$), (2) les antibiotiques prescrits (de $87,9\% \pm 9,0\%$ à $95,6\% \pm 5,1\%$, $p<0,0001$) et (3) la durée de traitement ou la date de réévaluation (de $31,9\% \pm 15,4\%$ à $67,7\% \pm 15,2\%$, $p<0,0001$). De plus, la qualité des avis rendus par le service d'infectiologie a également été améliorée passant de $70,7\% \pm 21,2\%$ à $90,7\% \pm 8,2\%$ ($p<0,0001$).

Cette étude a démontré les bénéfices d'une stratégie menée par le GGA et plus particulièrement par le pharmacien clinicien AMS afin d'améliorer la qualité de documentation des antibiothérapies dans les dossiers médicaux informatisés.

Depuis la publication de cette étude, nous avons poursuivi les enquêtes de prévalence afin d'auditer deux fois par an la qualité de documentation des antibiothérapies. L'annexe 1 montre l'évolution de ces indicateurs de qualité entre 2016 et 2019. Ceux-ci restent stables avec une

valeur supérieure à 90% pour les indicateurs suivants : documentation de l'indication et de l'antibiothérapie. Seul l'indicateur, durée/date de réévaluation, n'atteint toujours pas la valeur cible de 90%, soulignant que de nouvelles interventions de la part du GGA sont nécessaires.

En 2014, la BAPCOC a proposé aux hôpitaux de suivre quatre indicateurs de qualité :

1. Choix des antibiothérapies conformément aux directives locales;
2. Mention de l'indication de l'antibiothérapie dans le dossier médical ;
3. Choix de l'antibioprophylaxie chirurgicale conformément aux directives locales ;
4. Durée de l'antibioprophylaxie chirurgicale conformément aux directives locales.

L'objectif était d'atteindre pour chaque indicateur une valeur cible de 90% d'ici 2019.[1] Notre étude a permis, depuis 2012, de suivre l'indicateur numéro 2 proposé par la BAPCOC et d'atteindre l'objectif souhaité de 90%. Depuis 2016, nous avons modifié notre méthodologie et nous avons inclus les antibioprofylaxies médicales et chirurgicales afin de suivre l'indicateur 4 de la BAPCOC. Dans les derniers résultats d'audits nationaux, la mention de l'indication dans les dossiers médicaux était de 81.9%. Concernant la durée ou la date de réévaluation, elles étaient connues dans 40.8% des prescriptions.[2] Que ce soit à un niveau national ou local, nous ne savons pas si cette documentation dans les dossiers médicaux a des conséquences sur des critères d'évaluation comme la mortalité ou les durées de séjour hospitalier. A ce jour, aucune étude ne l'a mesuré.[3]

Pour la suite, il serait intéressant de revoir la stratégie et la fréquence de nos audits en fonction des objectifs du GGA et de la littérature.[3, 4] Il est nécessaire de continuer le travail entamé sur la qualité de documentation des antibiotiques dans les dossiers médicaux, de l'étendre à l'ensemble des anti-infectieux et d'atteindre les valeurs cibles désirées. En effet, il est primordial de comprendre à tout moment pourquoi un patient est sous anti-infectieux. Pour cela, un plan anti-infectieux devrait être documenté dans le dossier médical et contenir les informations suivantes : indication, choix, posologie, durée et voie d'administration de l'anti-infectieux. Il est intéressant de noter que ce plan anti-infectieux est repris dans les indicateurs de qualité développés par (1) Van den Bosch et al. et (2) par le projet européen AB-Drive.[5, 6]

Plusieurs pistes pourraient être envisagées afin d'aider les prescripteurs et le GGA du CHU de Liège: créer et lier un plan anti-infectieux avec la prescription informatisée des médicaments, élaborer un onglet spécifique au sein des dossiers médicaux de type « antimicrobial care bundle » permettant d'insérer un plan anti-infectieux, installer un logiciel spécifique afin de guider les cliniciens à suivre les procédures de l'institution, ou encore éduquer les futurs cliniciens sur les principes de l'AMS et de la prescription des anti-infectieux.[7–15]

La **deuxième étude (chapitre 3)** était une étude qualitative sur la nystatine en cas de candidose oropharyngée (COP). Suite au constat d'une utilisation importante et inappropriée de nystatine sous forme de soins de bouche au CHU de Liège, une revue de la littérature a été réalisée par le pharmacien clinicien AMS, afin d'évaluer la balance bénéfice/risque de la nystatine en cas de COP et d'élaborer des recommandations pratiques institutionnelles.

Cette revue de la littérature a souligné que la nystatine en soin de bouche n'a qu'une indication, la COP bénigne, et que les données évaluant son efficacité et sa sécurité en cas de COP sont limitées. Après analyse de la situation au CHU de Liège, le bain de bouche contenant de la nystatine, de la lidocaïne et de l'hydrocortisone (NHL) et, préparé par le service production de la pharmacie du CHU de Liège sur base du FTM, a été retiré du formulaire thérapeutique pour les raisons suivantes : dosage inadéquat de nystatine, association inappropriée de trois molécules en cas de COP, et utilisation inappropriée de la nystatine dans l'institution.

L'annexe 2 est une analyse de la consommation de la nystatine au CHU de Liège entre 2008 et 2018 provenant de la plateforme Healthstat.[16] Cette consommation est exprimée en une unité de mesure commune, la DDD c'est-à-dire « defined daily dose », une unité internationale établie par l'OMS sur base de la dose journalière usuelle pour un adulte de 70 kg et pour l'indication majeure du médicament. Rapportée avec les journées d'hospitalisation, une comparaison peut se faire entre services, entre institutions et entre périodes. Cette analyse montre que le CHU de Liège consomme plus de nystatine que les autres institutions tertiaires du pays. L'intervention du GGA menée en 2017 a eu un impact mineur sur notre consommation de 2018. Cela peut s'expliquer par un problème de communication entre le GGA et le comité médico-pharmaceutique (CMP). Ce dernier n'a pas retiré du formulaire thérapeutique le bain de bouche NHL pédiatrique reportant l'arrêt de la production de tous les bains de bouche NHL en 2018. Une autre explication est que le pharmacien clinicien AMS collabore avec de nombreux secteurs de l'hôpital mais difficilement avec le département de pharmacie hospitalière. En effet,

le service de pharmacie clinique du CHU de Liège est, depuis sa création, en 2009, séparé de l'officine hospitalière entraînant une incohérence du secteur pharmaceutique de l'hôpital. Depuis mai 2019, le service de pharmacie clinique a été incorporé à l'officine hospitalière espérant qu'un plan stratégique ainsi qu'une collaboration plus formelle soient établis.

Suite à cette étude, quelques perspectives peuvent être soulignées. Tout d'abord, il serait intéressant d'envisager une révision annuelle et systématique par le GGA des anti-infectieux présents au formulaire thérapeutique, ainsi qu'une politique de gestion restrictive de l'utilisation de certains anti-infectieux (par exemples : préautorisation, justification ou encore autorisation dans certaines conditions).[4, 17–19] Le CHU de Liège avait initié une liste d'anti-infectieux dits « réservés » avant l'arrivée du pharmacien clinicien AMS.[20] Malheureusement, cette intervention n'a jamais été concrétisée et a été abandonnée vers 2010.[21, 22] Depuis, seuls deux antibiotiques sont soumis à des mesures restrictives avant toute délivrance par la pharmacie : la ceftaroline et la ceftazidime/avibactam. Dans une perspective plus large, il serait bon que le groupe de travail « médecine hospitalière » de la BAPCOC établisse une politique nationale de gestion restrictive de certains anti-infectieux en milieu hospitalier afin d'aider le travail des GGA. D'autres interventions restrictives pourraient être également mises en place grâce à la fusion récente entre le service de pharmacie clinique et le département de pharmacie hospitalière, comme par exemple une politique d'arrêt automatique (« stop order ») ou encore une thérapie séquentielle (passage de la voie intraveineuse à la voie orale). Certains prescripteurs pourraient penser que ces interventions restrictives du GGA entravent leur liberté thérapeutique. Cependant, l'ordre des médecins stipule les deux règles suivantes : les médecins ont la liberté de prescription (Article 34) mais la médecine de groupe prévaut sur la médecine individuelle (Article 36 assujetti à l'article 34).[23]

Développement et validation de nouvelles pratiques cliniques

La **troisième étude** (chapitre 4) abordait une question clinique précise : est-il possible d'utiliser en toute sécurité une perfusion continue sur 24 heures de céfuroxime sodique à une concentration de 90 mg/mL utilisée comme antibioprofylaxie en cas de chirurgie cardiovasculaire? En effet, les anesthésistes avaient instauré en salle d'opération ce mode de perfusion suite à la publication d'une étude et convaincus d'améliorer la cible pharmacocinétique (PK)/ pharmacodynamique (PD) du céfuroxime sodique.[24] Cependant, ils réalisaient une solution de céfuroxime sodique à une concentration non recommandée par la monographie et sans connaître la stabilité de la solution sur 24 heures (utilisation « off-label »).

Le GGA a validé cette pratique du bloc opératoire puisque notre étude a démontré la stabilité d'une solution à 90 mg/mL de céfuroxime sodique reconstituée avec du NaCl 0.9% et conservée dans des seringues en polypropylène pendant 2 jours à 25°C et pendant au moins 14 jours à 4°C. Une étude randomisée contrôlée pourrait être envisagée en collaboration avec les anesthésistes afin de comparer l'efficacité clinique des perfusions intermittentes versus les perfusions continues de céfuroxime en cas de chirurgie cardiovasculaire. Elle serait la première du genre.

Un point intéressant est l'association des compétences d'un pharmacien clinicien AMS avec celles de pharmaciens travaillant au laboratoire d'analyse des médicaments. Sachant que ce type d'étude présente de nombreux avantages (simple, rapide et peu couteuse) et répond à des problèmes quotidiens rencontrés par les pharmaciens hospitaliers/cliniciens, il serait intéressant de faire perdurer cette collaboration.

Ce type de mésusage en antibioprofylaxie aurait pu être souligné lors d'audit spécifique en antibioprofylaxie. Globalement, le GGA a déjà mis en place plusieurs mesures dont des directives locales concernant l'antibioprofylaxie, l'expertise d'un chirurgien dans son groupe et la participation à deux audits nationaux sur le sujet. Cependant, les actions du GGA ne sont pas suffisantes et des lacunes organisationnelles persistent, ce qui entraîne un certain manque d'efficacité et de résultats. L'expertise supplémentaire d'un anesthésiste dans le groupe serait intéressante. De plus, l'organisation d'un audit annuel par le pharmacien AMS ou un autre membre du GGA permettrait de vérifier les pratiques en antibioprofylaxie et suivre les indicateurs proposés par la BAPCOC.[1] D'un point de vue national, la BAPCOC a un rôle

dans la promotion de directives nationales robustes et fiables dans le domaine de l'infectiologie, avec une mise à jour régulière.

La **quatrième étude (Chapitre 5)** partait de l'idée d'optimiser l'usage du céfépime au sein du CHU de Liège, en proposant une perfusion continue à 4 g/jour. Dans notre hôpital, comme dans les autres hôpitaux tertiaires du pays, nous constatons une forte baisse de la consommation de céfépime au cours des dernières années (Annexe 3).[16] Cette diminution est, entre autres, expliquée par les controverses autour de son efficacité et sa toxicité dans la littérature scientifique, entraînant une méfiance des cliniciens concernant son utilisation.[25, 26] De plus, la neurotoxicité associée à son usage a largement été rapportée et est corrélée à des taux plasmatiques élevés mesurés en vallée.[27–29] Connaissant son profil PK/PD amélioré avec des perfusions continues ou prolongées, le GGA a souhaité investiguer la neurotoxicité liée à ce type de perfusion et à une dose journalière de 4 g au lieu des 6 g couramment utilisés au sein du CHU de Liège.[30]

Pour cela, une étude de cohorte rétrospective a été réalisée. L'objectif principal était d'évaluer l'incidence de la neurotoxicité ainsi que les facteurs de risque associés aux perfusions continues de céfépime à 4 g/jour. Les objectifs secondaires étaient d'analyser les concentrations plasmatiques de céfépime et de définir un seuil de toxicité. Nous avons inclus tous les patients ≥ 18 ans ayant subi au minimum un suivi thérapeutique pharmacologique (STP ou « therapeutic drug monitoring », TDM) de céfépime et traités par 4 g/jour de céfépime en perfusion continue entre le 1er janvier 2017 et 30 juin 2019. La neurotoxicité était évaluée selon une définition stricte et elle était corrélée avec la concentration à l'état d'équilibre au moment de la présentation de la neurotoxicité.

Au total, 98 patients ont été inclus avec 201 TDM disponibles pour l'évaluation. Quatorze patients (13.7%) ont expérimenté une neurotoxicité possiblement liée au céfépime selon un système d'évaluation de l'OMS. Aucun patient ne présentait un lien probable ou certain. Les antécédents neurologiques ainsi que les concentrations à l'état d'équilibre étaient associés de façon significative à une possible neurotoxicité. Une concentration à l'état d'équilibre de 63.2 mg/L était prédictive de l'occurrence de neurotoxicité avec une spécificité et une sensibilité de 82.1% et 64.3% respectivement. Une concentration à l'état d'équilibre moyenne de 46.4 mg/L a été obtenue si les posologies de céfépime étaient adaptées à la fonction rénale. Cette

concentration moyenne se situait entre notre cible PK/PD maximum définie, c'est-à-dire 40 mg/L, et notre seuil de neurotoxicité de 63.2 mg/L.

Nos résultats suggèrent qu'une perfusion continue de céfépime à 4 g/jour, adaptée à la fonction rénale, est un bon compromis pour la balance bénéfique/risque quand le céfépime est prescrit empiriquement. Une attention particulière doit être accordée aux patients présentant un antécédent neurologique. De plus, nous recommandons le dosage plasmatique du céfépime en routine afin d'individualiser les posologies et d'éviter le risque de neurotoxicité lié à son utilisation. Notre seuil de toxicité est une donnée concrète pour une adaptation posologique optimale.

Cette étude, ainsi que la troisième, soulignent l'investissement du GGA, et donc du pharmacien clinicien AMS, dans le développement et la validation de nouvelles pratiques cliniques. Les GGA ont la responsabilité d'optimiser l'usage des anti-infectieux et ils ont un rôle dans l'encadrement de ces nouvelles pratiques. Favoriser les perfusions continues ou prolongées des bêta-lactamines est recommandé par la littérature.[31–33] D'ailleurs, les directives américaines sur les programmes AMS mentionnent, comme intervention de la part des équipes AMS, de privilégier les perfusions continues ou prolongées des bêta-lactamines par rapport aux perfusions intermittentes afin de diminuer les coûts et d'améliorer les résultats cliniques, bien que le niveau de recommandation et d'évidence soient faibles.[34] Pour le futur, le GGA doit continuer le travail entamé en validant les résultats de cette étude par une étude prospective. De plus, il est nécessaire que le GGA suive de manière rigoureuse la littérature scientifique sur le sujet afin de mettre à jour les recommandations locales pour une utilisation appropriée des bêta-lactamines.

Cette dernière étude a permis de mettre en évidence que seuls 30% des dosages plasmatiques réalisés étaient interprétés dans les dossiers médicaux informatisés (résultats non soumis pour publication, cf. Annexe 4). Au CHU de Liège, le laboratoire de toxicologie propose depuis 2008 le dosage plasmatique en routine de cinq bêta-lactamines (céfuroxime, ceftazidime, céfépime, pipéracilline et méropénem). Tout clinicien peut réaliser le TDM d'une de ces cinq bêta-lactamines trois fois par semaine (lundi, mercredi et vendredi), sans restriction d'utilisation.

Nos résultats pourraient être améliorés en développant des directives locales fortes sur les dosages plasmatiques des bêta-lactamines et en instaurant des restrictions d'utilisation. De même, la disponibilité des TDM et le délai pour l'obtention des résultats pourraient être révisés au vu de la littérature.[35] Une autre perspective serait que le GGA, avec la contribution du pharmacien clinicien AMS, soit le lien entre le laboratoire de toxicologie et les cliniciens afin d'améliorer l'interprétation quotidienne des dosages sanguins des bêta-lactamines. Le TDM des bêta-lactamines est un outil précieux permettant une individualisation des traitements.[36, 37] Cependant, au vu des résultats de cette étude, il serait judicieux d'encadrer cet acte, surtout d'un point de vue pharmaco-économique.[38]

Discussion générale

Même si la Belgique a été un des premiers pays européens à développer une commission nationale de coordination de la politique antibiotique, la BAPCOC, deux rapports récents ont permis de souligner les failles de notre stratégie nationale de lutte contre la résistance aux agents antimicrobiens. Le premier rapport provient de l'ECDC et date de novembre 2017.[39] Le deuxième du Centre Fédéral d'Expertise des soins de santé (KCE) date de 2018.[23] Dans le secteur hospitalier, nous retenons les points suivants: nombreux acteurs nationaux impliqués dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens (Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI), Agence fédérale des médicaments et produits de santé (AFMPS), Service public fédéral (SPF), Sciensano, etc.) engendrant des actions fragmentées et des lacunes organisationnelles, manque de visibilité de la BAPCOC, support limité de la BAPCOC vers les GGA, objectifs et outils inexistantes pour les GGA, ressources insuffisantes et non définies (en temps et en personnel), implication limitée des directions médicales, aucune donnée sur l'utilisation du financement annuel octroyé aux GGA, aucune conséquence en cas de performance non suffisante, aucune reconnaissance de l'infectiologie et de la microbiologie médicale. En 2019, le SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement a élaboré et coordonné un plan d'action national contre la résistance aux antimicrobiens avec des objectifs prioritaires et stratégiques pour les cinq prochaines années (2020-2024).[40] Celui-ci doit encore être validé au niveau des responsables politiques tant au niveau fédéral qu'au niveau des entités fédérées (Communautés et Régions) afin de libérer des budgets spécifiques pour ce plan.

De leur côté, les hôpitaux belges sont confrontés aux processus d'accréditation externe de la qualité. Ces processus créent des occasions pour les GGA de définir leurs rôles et responsabilités au sein de leurs institutions. Au CHU de Liège, le référentiel de la Joint Commission international (JCI) a été sélectionné par la direction de l'hôpital. JCI est la division internationale de la Joint Commission, un organisme américain d'accréditation. L'actuel A.R. du 12 février 2008, relatif aux GGA et à ses missions légales, couvre en majorité les recommandations du JCI concernant la mise en place d'un programme AMS.

Au vu de la situation nationale, il serait très intéressant de dresser un état des lieux du fonctionnement des GGA. L'article de Pulcini et al. sur les prérequis d'un programme d'AMS pourrait être un bon point de départ.[17] Si l'exercice est réalisé à l'échelle du CHU de Liège,

le programme AMS peut toujours être amélioré.[17] Un premier point serait la formalisation de l'AMS comme un des objectifs prioritaires de l'institution, avec la mise en place d'indicateurs de performance clé. Il ne faut pas oublier que la médecine moderne est, entre autres, liée à la découverte des agents antimicrobiens.[41] Sans eux, certains domaines pourraient être compromis comme la chirurgie, la transplantation d'organes, les soins intensifs ou encore l'oncologie.[42] Le CHU de Liège, en tant qu'hôpital universitaire, a un rôle à jouer face à la menace grandissante de la résistance aux antimicrobiens. Il doit continuer à prendre des décisions locales fortes afin de montrer l'exemple aux autres hôpitaux de la région.

Une distinction entre l'équipe AMS et le comité AMS devrait être formalisée. Par définition, l'équipe AMS est l'équipe opérationnelle des professionnels de la santé, dirigée par un chef de clinique, qui implémente la stratégie AMS de l'hôpital de manière quotidienne tandis que le comité AMS est une structure organisationnelle officielle plus large comprenant des membres de l'équipe AMS et d'autres professionnels de la santé ou personnes administratives concernés.[17] Cette distinction existe dans l'A.R. du 26 avril 2007 relatif à l'organisation de la prévention et du contrôle des infections mais pas dans l'A.R. du 12 février 2008 relatif au GGA. Etant donné que l'autre pilier pour combattre la résistance aux antimicrobiens est l'hygiène hospitalière, un document définissant clairement les procédures de collaboration entre l'équipe/le comité AMS et l'équipe/le comité de prévention et de contrôle des infections devrait être également formalisé.

Au sujet du personnel impliqué dans l'équipe AMS, il n'existe aucune norme nationale concernant le nombre d'équivalents temps plein (ETP) et leurs rôles spécifiques.[43] La littérature scientifique propose plusieurs pistes en fonction des activités AMS menées.[44–51] Les directives de l'ECDC sur l'usage prudent des antimicrobiens en santé humaine suggèrent deux à six ETP pour 1000 lits pour les activités AMS, selon un avis d'experts.[52] De son côté, le CHU de Liège a été un de premiers hôpitaux belges à implémenter un GGA. Il a participé au projet pilote de 2002.[20] En 2010, il a engagé un pharmacien clinicien pour le poste de délégué du GGA (0.8 ETP). Le président actuel du GGA est un médecin infectiologue qui consacre 0.2 ETP en AMS. La pérennité des ressources est nécessaire afin d'améliorer constamment le programme AMS mis en place. Selon la littérature, d'autres ressources humaines sont à envisager étant donné que le CHU de Liège est un hôpital multi-sites avec 1038 lits agréés. Néanmoins, le GGA reçoit le soutien d'une large équipe d'infectiologues ainsi qu'une équipe d'hygiène hospitalière et un service de microbiologie clinique. Comme mentionné dans

l'introduction de cette thèse, chaque professionnel de la santé a un rôle et une responsabilité dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens. Une piste pour le futur serait d'impliquer des infirmiers référents AMS comme il existe des infirmiers référents en hygiène hospitalière.

En dehors du secteur hospitalier, les stratégies AMS manquent dans le secteur ambulatoire et les maisons de repos.[23] Créer un lien entre les programmes AMS des hôpitaux et d'autres structures, comme les maisons de repos et les maisons de repos et de soins, ou d'autres professionnels de la santé, comme les médecins traitants, les dentistes, les pharmaciens, les infirmiers, serait une opportunité pour l'échange d'informations et d'expertise. Le pharmacien clinicien AMS pourrait jouer un rôle d'éducateur auprès de ses confrères en officine ouverte au public ou d'autres professionnels de la santé. De plus, avec l'émergence de l'hospitalisation à domicile qui permet de réaliser des antibiothérapies par voie intraveineuse, le pharmacien clinicien AMS a toute sa place pour mettre à disposition ses compétences et jouer un relai entre les secteurs hospitaliers et ambulatoires.[53, 54]

Tout cela implique clairement une reconnaissance de l'infectiologie et de la microbiologie médicale et, pourquoi pas dans un second temps, une reconnaissance des pharmaciens cliniciens AMS spécialisés en maladies infectieuses. Leurs avis et participations à différentes activités extérieures à l'hôpital devraient être également financés.

Conclusion

La littérature scientifique suggère que différentes approches sont nécessaires pour lutter contre les phénomènes de résistance aux agents antimicrobiens et qu'une seule stratégie n'existe pas (« One Health »). Dans les hôpitaux, les programmes d'AMS sont recommandés internationalement et le pharmacien est une ressource essentielle au succès du programme. Le CHU de Liège a fait confiance à l'enthousiasme et la capacité d'un pharmacien clinicien afin de renforcer son GGA depuis septembre 2010. Tout en se spécialisant en maladies infectieuses, le pharmacien a réussi à s'intégrer dans le GGA et à collaborer avec de nombreux secteurs (équipe/comité d'hygiène hospitalière, service de microbiologie clinique, département d'infectiologie, direction médicale, etc.). En fonction des barrières et des facilitateurs de l'institution, il a contribué aux actions menées par le GGA comme cela est souligné par ce travail doctoral.

Références

1. Balligand E, Costers M, Van Gastel E (2014) Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee - Policy paper for the 2014-2019 term. 1–5
2. Vandael E, Latour K, Goossens H, Magerman K, Drapier N, Catry B, Versporten A (2020) 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* 9:1–13
3. Hulscher MEJL, Prins JM (2017) Antibiotic stewardship: does it work in hospital practice? A review of the evidence base. *Clin Microbiol Infect* 23:799–805
4. Davey P, Ca M, Cl S, Charani E, Mcneil K, Brown E, Im G, Cr R, Michie S (2017) Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database Syst*
5. Van Den Bosch C, Hulscher MEJL, Natsch S, Wille J, Prins JM, Geerlings SE (2016) Applicability of generic quality indicators for appropriate antibiotic use in daily hospital practice: a cross-sectional point-prevalence multicenter study. *Clin Microbiol Infect* 22:888.e1-888.e9
6. Monnier AA, Schouten J, Le Maréchal M, et al (2018) Quality indicators for responsible antibiotic use in the inpatient setting: A systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother* 73:vi30–vi39
7. Toth NR, Chambers RM, Davis SL (2010) Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am J Heal Pharm* 67:746–749
8. Pulcini C, Defres S, Aggarwal I, Nathwani D, Davey P (2008) Design of a “day 3 bundle” to improve the reassessment of inpatient empirical antibiotic prescriptions. *J Antimicrob Chemother* 61:1384–8
9. Mutters NT, De Angelis G, Restuccia G, Di Muzio F, Schouten J, Hulscher M, Antonelli M, Tacconelli E (2018) Use of evidence-based recommendations in an antibiotic care bundle for the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 51:65–70
10. Chaves NJ, Ingram RJ, MacIsaac CM, Buising KL (2014) Sticking to minimum standards: implementing antibiotic stewardship in intensive care. *Intern Med J* 44:1180–1187
11. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, Brown G V. (2008) Electronic antibiotic stewardship - Reduced consumption of broad-spectrum

- antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* 62:608–616
12. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, Lloyd JF, Burke JP (1998) A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 338:232–238
 13. Lee TC, Frenette C, Jayaraman D, Green L, Pilote L (2014) Antibiotic self-stewardship: Trainee-led structured antibiotic time-outs to improve antimicrobial use. *Ann Intern Med* 161:S53–S58
 14. Dyar OJ, Beović B, Pulcini C, et al (2019) ESCMID generic competencies in antimicrobial prescribing and stewardship: towards a European consensus. *Clin Microbiol Infect* 25:13–19
 15. (2019) Antimicrobial stewardship in Australian health care. *JAC-Antimicrobial Resist.* doi: 10.1093/jacamr/dlz010
 16. Vandael E, Magerman K, Coenen S, Goossens H, Catry B (2019) Antibiotic consumption in Belgian acute care hospitals: analysis of the surveillance methodology, consumption evolution 2003 to 2016 and future perspectives. *Euro Surveill* 24:1–11
 17. Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, Trett A, Charani E, Goff DA, Harbarth S, Hinrichsen SL, Mendelson M, Nathwani D (2019) Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes : a consensus approach. *Clin Microbiol Infect* 25:20–25
 18. Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW, et al (2016) Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 16:847–856
 19. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M (2013) Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database Syst Rev* 4:CD003543
 20. Van Gastel E, Costers M, Peetermans WE, Struelens MJ (2010) Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: A self-reporting survey. *J Antimicrob Chemother* 65:576–580
 21. Van Gastel E, Balligand E, Costers M, Magerman K (2015) Antibiotic management teams in Belgian hospitals: continued improvement in the period from 2007 to 2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34:673–677
 22. Van Gastel E (2013) Analyse des rapports d'activités des groupes de gestion de l'antibiothérapie 2011 dans les hôpitaux belges.

23. Leroy R, Christiaens W, Maertens de Noordhout C, Hanquet G (2019) Proposals for a more effective antibiotic policy in Belgium - Report.
24. Pass SE, Miyagawa CI, Healy DP, Ivey TD (2001) Continuous Infusion in Coronary Bypass Graft Patients. *Ann Pharmacother*.35(4):409–13
25. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L (2007) Efficacy and safety of cefepime : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7: 338–48
26. Kim PW, Wu Y, Cooper C, Rochester G, Valappil T, Wang Y, Kornegay C, Nambiar S (2010) Meta-Analysis of a Possible Signal of Increased Mortality Associated with Cefepime Use. *Clin Infect Dis* 51:381–389
27. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, Calandra T, Marchetti O (2010) High Cefepime Plasma Concentrations and Neurological Toxicity in Febrile Neutropenic Patients with Mild Impairment of Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother*;54:4360–7.
28. Huwyler T, Lenggenhager L, Abbas M, et al (2017) Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity : a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 23:454–459
29. Boschung-Pasquier L, Atkinson A, Kastner LK, et al (2019) Cefepime neurotoxicity: thresholds and risk factors. A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 1–7
30. Burgess S V, Mabasa VH, Chow I, Ensom MHH (2015) Evaluating Outcomes of Alternative Dosing Strategies for Cefepime : A Qualitative Systematic Review. *Ann Pharmacother* ;49:311–322.
31. Mouton JW, Vinks A (1996) Is continuous infusion of β -lactam antibiotics worthwhile? efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother* 38:5–15
32. Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL (2006) Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: Focus on β -lactam antibiotics - Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 26:1320–1332
33. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J (2007) Continuous infusion of β -lactam antibiotics in severe infections : a review of its role. *Int J Antimicrob Agents*. 30:11–18
34. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al (2016) Implementing an Antibiotic Stewardship Program : Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 62:51–77

35. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, et al (2014) An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 69:1416–1423
36. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, Lipman J (2010) Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: Proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 36:332–339
37. Tängdén T, Ramos Martín V, Felton TW, et al (2017) The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med* 43:1021–1032
38. Widmer N, Csajka C, Werner D, Grouzmann E, Decosterd LA, Eap CB, Biollaz J, Buclin T, Doser ILDE, Médicament UN (2008) Suivi thérapeutique. *Rev Med Suisse* 1644–1648
39. ECDC (2017) ECDC country visit to Belgium to discuss antimicrobial resistance issues (9-13 January 2017).
40. Auwers T (2019) Voorontwerp van het Belgisch nationaal One Health actieplan tegen antimicrobiële resistentie (AMR) Inleiding : uitdagingen Antimicrobiële resistentie.
41. Lobanovska M, Pilla G (2017) Penicillin's discovery and antibiotic resistance: Lessons for the future? *Yale J Biol Med* 90:135–145
42. OMS (2015) Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens, OMS, 26 mai 2015.
43. Moniteur Belge (1991) Arrêté royal fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée. 1991:5965
44. Dellit TH, Owens RC, McGowan Jr. JE, et al (2007) Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 44:159–177
45. Dyar OJ, Tebano G, Pulcini C (2017) Managing responsible antimicrobial use: perspectives across the healthcare system. *Clin Microbiol Infect* 23:441–447
46. Pulcini C, Morel CM, Tacconelli E, Beovic B, With K De, Goossens H, Harbarth S, Holmes A, Howard P, Morris AM (2017) Human resources estimates and funding for antibiotic stewardship teams are urgently needed. *Clin Microbiol Infect* 23:785–787
47. Doernberg SB, Abbo LM, Burdette SD, et al (2018) Essential Resources and Strategies for Antibiotic Stewardship Programs in the Acute Care Setting. *Clin Infect Dis* 67:1168–1174

48. Morris AM, Rennert-May E, Dalton B, et al (2018) Rationale and development of a business case for antimicrobial stewardship programs in acute care hospital settings. *Antimicrob Resist Infect Control* 7:4–9
49. ten Oever J, Harmsen M, Schouten J, Ouwens M, van der Linden PD, Verduin CM, Kullberg BJ, Prins JM, Hulscher MEJL (2018) Human resources required for antimicrobial stewardship teams: a Dutch consensus report. *Clin Microbiol Infect* 24:1273–1279
50. Dickstein Y, Nir-Paz R, Pulcini C, et al (2016) Staffing for infectious diseases, clinical microbiology and infection control in hospitals in 2015: results of an ESCMID member survey. *Clin Microbiol Infect* 22:812.e9-812.e17
51. Le Coz P, Carlet J, Roblot F, Pulcini C (2016) Human resources needed to perform antimicrobial stewardship teams' activities in French hospitals. *Med Mal Infect* 46:200–206
52. European Centre for Disease Prevention and Control (2017) Proposals for draft EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in human medicine. 22
53. (2016) Deuxième Appel À Candidatures : Projet Pilotes « Hospitalisation À Domicile ». 1–28
54. ASHP (2014) ASHP guidelines on home infusion pharmacy services. *Am J Heal Pharm* 71:325–341

Annexes

Annexe 1. Evolution des indicateurs de qualité entre 2016 et 2019

Abstract soumis et accepté pour la 30^{ième} édition de l'ECCMID à Paris, 18-21 Avril 2020.

Background: In 2016, the antimicrobial stewardship team (AST) of the University Hospital of Liège, Belgium published a prospective, uncontrolled, interrupted time series study demonstrating the successful implementation of a combined intervention strategy from the AST to improve the quality of documentation on antibiotic therapy in the computerized medical records between 2012 and 2014. Since 2016, the AST repeated a point prevalence surveys (PPS) twice a year about that topic.

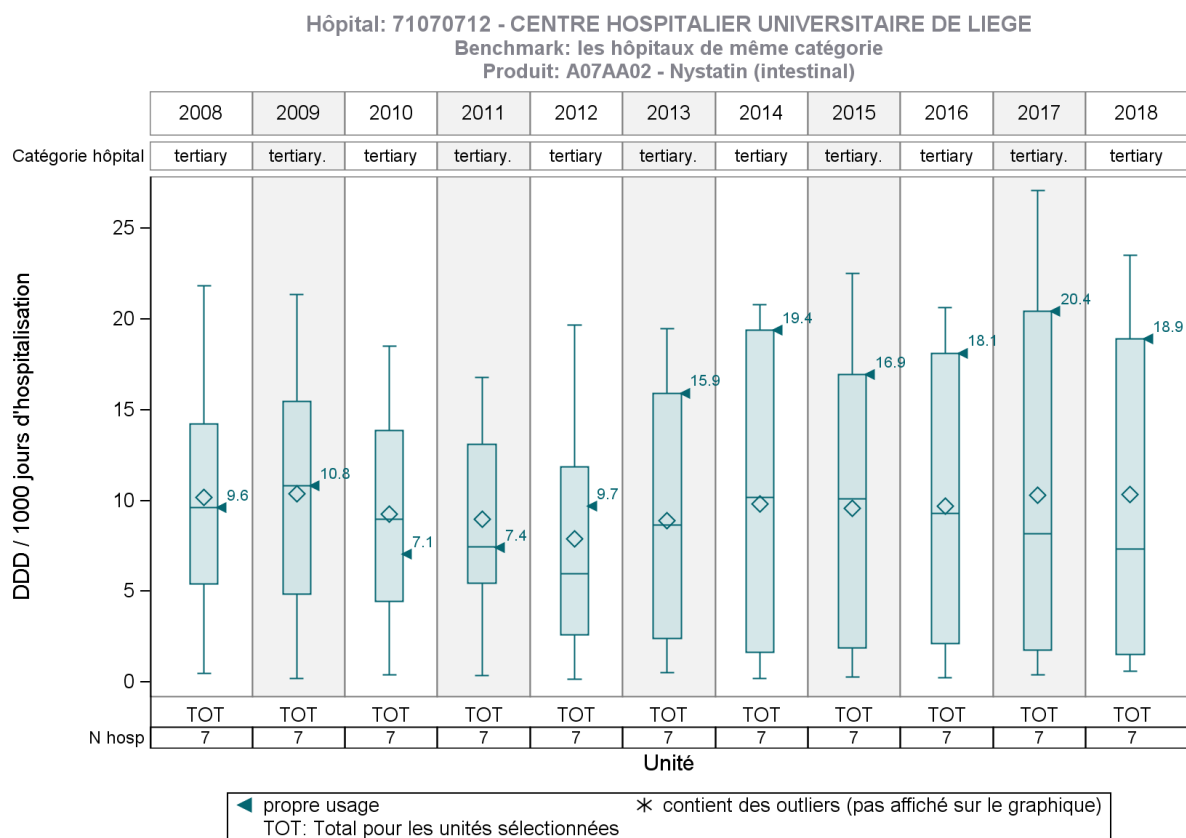
Materials/methods: We aimed to evaluate if the impact of the interventions remained stable over time on the documentation rate of 3 quality indicators: (1) the indication (2) the antibiotics prescribed and (3) the expected duration or review date, with a goal of achieving 90 % compliance on each indicator. Using the PPS approach, a clinical pharmacist and physician, both from the AST, identified patients receiving one or more antibacterial agents from the Medication Administration Record (MAR). Patients seen in the outpatients or dialysis department or the emergency room, and those who underwent a specific medical intervention or surgery the same day were excluded.

Results: From 2016-2019, six PPS were performed. Overall 4691 patient MARs were reviewed from a total of 24 wards: 1118 (23.8 %) took one or more antibiotics, 84.9 % for the treatment of an infection, which was slightly lower than previous results (26-28 % and 82-83 %, respectively). The medical records of 949 patients receiving antibiotics for infection were carefully reviewed and analyzed. On average, 90.4 % (vs 90.3 % in comparison with our previous results) had an indication documented; 95.1 % (vs 95.6 %) had documentation of the antibiotics prescribed; and 65.2 % (vs 67.7 %) had a duration or review date documented.

Conclusions: In our institution, the quality of documentation on antibiotic therapy remained stable over a 5 years period of time, with 90 % or more compliance on average for two quality indicators: the indication and the antibiotics prescribed, but less than 70 % for duration or review date. This last point should be analyzed and new interventions should be considered to reach 90 % compliance for this quality indicator.

Annexe 2. Consommation de la nystatine en DDD/1000 jours d'hospitalisation entre 2008 et 2018 au CHU de Liège

Information provenant de la plateforme HealthStat.

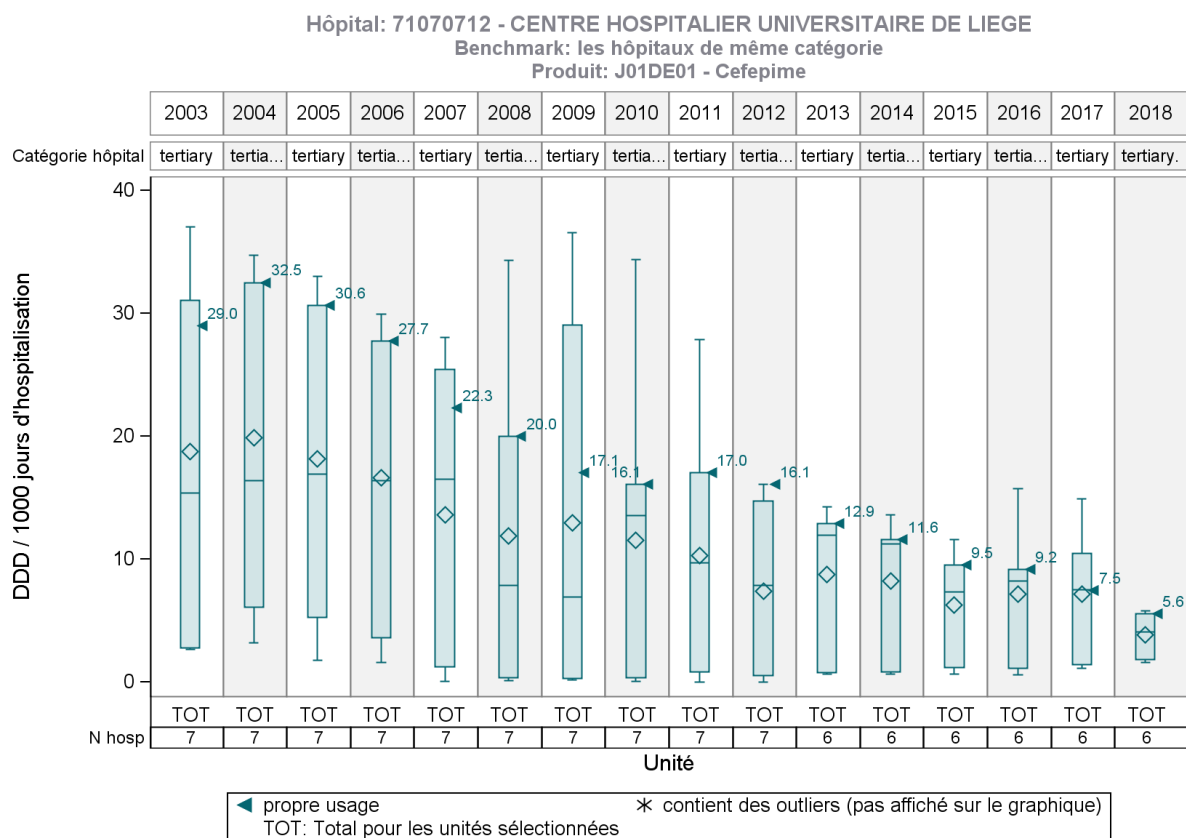


1476a25-025-440-8a15-1020-0446-8f1

BEHSAC, rapport généré le 08/02/2020, healthstat.be

Annexe 3. Consommation du céfépime en DDD/1000 jours d'hospitalisation entre 2003 et 2018 au CHU de Liège

Information provenant de la plateforme HealthStat.



Annexe 4. Interprétation des dosages plasmatiques du céfépime dans les dossiers médicaux

Résultats non soumis pour publication de l'étude 4 (Chapitre 5) : « *Continuous infusion of cefepime and neurotoxicity : a retrospective cohort study* »

Table 1 summarizes who requested the therapeutic drug monitoring (TDM) of cefepime and which was the dose adjustment strategy in case of interpretation in the medical record. TDM requested from ID physicians had more dose adjustment strategies and pharmacokinetic (PK)/pharmacodynamics (PD) target descriptions than those requested from other clinicians (48.9% vs 14.4%, $p < 0.0001$ and 35.6% vs. 4.0%, $p < 0.0001$, respectively).

Table 1. Interpretation of TDM results (n=201 TDM)

	TDM request	TDM with dose adjustment strategy	TDM with PK/PD target description	Dose adjustment strategy				
				Unchanged	Reduction	Increase	Stop without neurotoxicity	Stop with neurotoxicity
Internal medicine	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Surgery	9 (4.5)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intensive care	101 (50.2)	15 (14.9)	4 (4.0)	2 (2.0)	9 (8.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
Infectious disease	90 (44.8)	44 (48.9)	32 (35.6)	24 (26.7)	15 (16.7)	5 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	201 (100.0)	60 (29.9)	36 (17.9)	27 (13.4)	24 (11.9)	7 (3.5)	2 (1.0)	0 (0.0)
Infectious disease vs others		48.9 % vs 14.4 %	35.6% vs 4.0%					
chi ² p-value		$p < 0.0001$	$p < 0.0001$					

The values are presented as *n* (%)

