



**HAL**  
open science

# Bon usage des antibiotiques à l'hôpital : analyse des causes profondes et indicateurs

Maïder Coppry

► **To cite this version:**

Maïder Coppry. Bon usage des antibiotiques à l'hôpital : analyse des causes profondes et indicateurs. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2020. Français. NNT : 2020BORD0324 . tel-03887720

**HAL Id: tel-03887720**

**<https://theses.hal.science/tel-03887720>**

Submitted on 7 Dec 2022

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

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

THESE PRESENTEE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

**L'UNIVERSITE DE BORDEAUX**

Ecole Doctorale, Sociétés, Politique, Santé Publique

Santé publique Epidémiologie

**Par Maïder COPPRY épouse FIRPIONN**

# **Bon usage des antibiotiques à l'hôpital : analyse des causes profondes et indicateurs**

Sous la direction de : Anne-Marie ROGUES et Catherine DUMARTIN

Soutenue publiquement le 18 Décembre 2020

Membres du jury :

Mr CAZANAVE Charles	Professeur, Université de Bordeaux	Président
Mme PLOY Marie-Cécile	Professeur, Université de Limoges	Rapporteur
Mr ROGER Pierre-Marie	Professeur, Université des Antilles	Rapporteur
Mr DUPUIS Antoine	Professeur, Université de Poitiers	Examineur
Mme ROGUES Anne-Marie	Professeur, Université de Bordeaux	Directeur
Mme DUMARTIN Catherine	Docteur, Université de Bordeaux	Co-Directeur



## REMERCIEMENTS

*Aux membres du jury,*

**Monsieur le Professeur Charles Cazanave,  
Madame le Professeur Marie-Cécile Ploy,  
Monsieur le Professeur Pierre-Marie Roger,  
Monsieur le Professeur Antoine Dupuis,  
Madame le Professeur Anne-Marie Rogues,  
Madame le Docteur Catherine Dumartin,**

Vous m'avez fait l'immense honneur d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse. Très reconnaissante, je vous prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect à votre égard.

*A mes directrices de thèse,*

**Madame le Professeur Anne-Marie Rogues,  
Madame le Docteur Catherine Dumartin,**

Anne-Marie et Catherine, toujours de très bon conseil, vous avez su me maintenir sur les rails malgré les nombreux obstacles. De tout cœur, merci.

**Au Service d'hygiène hospitalière,**

Merci à toute l'équipe pour sa grande solidarité lorsqu'il a fallu me libérer du temps pour finaliser ce travail de thèse. Je sais ce que cela lui a coûté... Pour ce sacrifice, sincèrement, merci.

**A Claire, Elsa, Loren, Marie, Olivia et Sya,**

Sans vous, sans votre soutien indéfectible, je ne sais pas comment j'aurais tenu. Merci à vous six d'être entrées dans ma vie. Je ne sais pas ce que la vie nous réserve, mais sachez compter sur moi en retour.

**A ma mère Edithe, Jean-Denis et Mohéna,**

J'espère vous avoir rendu fiers. Il me reste encore beaucoup à accomplir... mais je sais pouvoir compter sur votre soutien.

**Aux Coppry, Firpionn, Firpion et Genteuil,**

Merci pour votre soutien pendant ces longues années d'études et surtout merci pour les grands moments de convivialité ainsi que le bonheur partagé.

**A mon époux Romuald, à ma fille Moïra,**

Je vous aime.



## RESUME

### **Titre : Bon usage des antibiotiques à l'hôpital : analyse des causes profondes et indicateurs**

#### **Résumé**

L'utilisation excessive et inappropriée des antibiotiques a des conséquences individuelles et collectives dont l'antibiorésistance fait partie. Des programmes de bon usage des antibiotiques sont mis en place en établissement de santé (ES) sans toujours parvenir à améliorer les indicateurs d'antibiorésistance, possiblement du fait de facteurs locaux non identifiés ou non pris en compte. L'étude de ces facteurs locaux pourrait être réalisée à l'aide d'un outil spécifique d'analyse approfondie des causes (AAC) appliqué à des situations d'utilisation inappropriée des antibiotiques.

Les objectifs de ce travail de thèse étaient d'identifier les facteurs humains (prescripteur et patient) et organisationnels influençant l'utilisation des antibiotiques à inclure dans un outil d'AAC; d'identifier des situations qui sont des conséquences d'une utilisation inappropriée des antibiotiques et facilement repérables, qui seraient éligibles à une AAC ; et de définir des indicateurs pertinents pour mesurer l'effet de la réalisation des AAC sur l'utilisation appropriée des antibiotiques.

Notre revue de la littérature a identifié 34 facteurs influençant l'utilisation des antibiotiques à inclure dans un outil d'AAC : six facteurs liés au prescripteur, dix liés au patient et 18 facteurs organisationnels. Notre second travail a montré que les notifications de pharmacovigilance permettraient de détecter la survenue effets indésirables médicamenteux (EIM) dans les suites d'une utilisation inappropriée d'un antibiotique. L'étude a montré que la moitié des EIM imputables au co-trimoxazole étaient évitables, dont 70% d'EIM graves. Deux tiers des prescriptions n'étaient pas conformes au résumé des caractéristiques du produit (RCP) et 30% des prescriptions étaient peu ou pas justifiées. Un troisième travail a montré qu'en dehors de l'exposition aux carbapénèmes, une exposition aux  $\beta$ -lactamines inactives sur *P. aeruginosa*, molécules fréquemment utilisées pour les traitements empiriques en réanimation, était un facteur de risque significatif d'acquisition de la résistance aux carbapénèmes. Ainsi les résultats de laboratoire pourraient permettre d'identifier l'acquisition d'une résistance secondaire à une utilisation inappropriée d'antibiotiques. Enfin, notre travail sur les indicateurs de suivi de l'utilisation des antibiotiques a permis de comparer trois indicateurs calculés à partir des consommations d'antibiotiques : indicateurs ANSM, AWaRe-like et ECDC. Tous types d'ES confondus, les trois indicateurs étaient corrélés, avec une corrélation plus forte entre les indicateurs ANSM et AWaRe-like. Au sein de certains types d'ES, les indicateurs n'étaient pas toujours corrélés, ce qui a entraîné des différences de classement des ES. Nos résultats ont

suggéré l'utilisation de deux indicateurs complémentaires : l'indicateur ECDC reflétant davantage la pression de sélection antibiotique et l'indicateur AWaRe-like davantage perçu comme étant lié à la qualité de la prescription.

Dans les suites de ce travail, il sera nécessaire de formaliser l'outil d'AAC et de le mettre en œuvre dans différentes situations éligibles, pour orienter les choix d'interventions afin d'améliorer l'utilisation des antibiotiques à l'hôpital. L'intérêt des nouveaux indicateurs pour mesurer l'impact des actions d'amélioration et leur bonne compréhension par les acteurs locaux devront être évalués. Enfin, au-delà du niveau local des ES, nos travaux pourront être utiles au niveau national pour adapter les programmes de bon usage des antibiotiques préconisés et inclure le suivi de nouveaux indicateurs dans les surveillances nationales.

### **Mots clés**

Bon usage des antibiotiques, Analyse des causes profondes, Facteurs humains, Facteurs organisationnels, Résistance aux antibiotiques, Effets indésirables médicamenteux, Benchmarking, Indicateurs.

### **Intitulé et adresse du laboratoire d'accueil**

Bordeaux Population Health Research Center INSERM U1219,  
Equipe « Pharmacoépidémiologie ».

Université de Bordeaux

Site de Carreire, Bâtiment Pharmacie, quatrième tranche, troisième étage. Case 121  
146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux cedex, France

## **ABSTRACT**

### **Title: Appropriate use of antibiotics in hospital: root cause analysis and indicators**

#### **Abstract**

Excessive and inappropriate use of antibiotics leads to individual and collective consequences, including antimicrobial resistance. Antibiotic stewardship programs are implemented in health care facilities (HCF) with contrasting results on antibiotic use, probably due to unidentified or unaccounted for local factors. These local factors could be explored using a specific tool for root cause analysis (RCA) of inappropriate use of antibiotics.

The objectives of this thesis work were: 1) to identify the human (prescriber and patient) and organizational factors influencing antibiotic use to be included in an RCA tool; 2) to identify situations that are consequences of inappropriate antibiotic use and that are monitored in hospitals, which would be eligible for a RCA; and 3) to define relevant indicators to measure the effect of performing RCA on the appropriate use of antibiotics.

Our literature review identified 34 factors influencing antibiotic use to be included in a RCA tool: six prescriber-related, ten patient-related and 18 organizational factors. Our second work showed that pharmacovigilance reports would detect the occurrence of adverse drug reactions (ADRs) following inappropriate antibiotic use. The study showed that half of the ADRs attributable to co-trimoxazole were preventable, of which 70% were serious, two thirds were not in compliance with the SPC, and 30% of the prescriptions were not justified. A third work showed that apart from exposure to carbapenems, exposure to  $\beta$ -lactam inactive on *P. aeruginosa*, molecules frequently used for empirical treatments in intensive care units, was a significant risk factor for the acquisition of carbapenem resistance. Thus, laboratory results could help identifying the acquisition of resistance resulting from inappropriate antibiotic use. Finally, our work on indicators consisted in comparing three indicators, based on antibiotic consumption, for HCF benchmarking: ANSM, AWaRe-like and ECDC indicators. Across all types of ES, all three indicators were correlated, with a stronger correlation between the ANSM and AWaRe-like indicators. According to HCF type, the indicators were not always correlated, resulting in differences in HCF ranking. Our results suggested the use of two complementary indicators: the ECDC indicator more reflective of antibiotic selection pressure and the AWaRe-like indicator more perceived as being related to the quality of the prescription.

The next step will be to elaborate the RCA tool and implement it in different eligible situations to guide the choice of interventions to improve antibiotic use in hospitals. The usefulness of the new indicators to measure improvements resulting from interventions and their ability to be understood by local stakeholders should be assessed. Finally, beyond the use at hospital level,



findings from our work will inform decision makers to guide national policies on appropriate use of antibiotics and to adapt national surveillance systems to include new relevant indicators.

**Key words**

Antibiotic stewardship, Root-cause analysis, Human factors, Organizational factors, Antimicrobial resistance, Adverse drug reactions, Benchmarking, Indicators

## Liste des principales abréviations

AAC	Analyse approfondie des causes
ALARM	Association of Litigation And Risk Management
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CCLIN	Centres de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales
CPIAS	Centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins
CRPA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant aux carbapénèmes
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CSPA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible aux carbapénèmes
DDJ	Dose définie journalière
ECDC	Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
EIM	Effets indésirables médicamenteux
ES	Etablissement de santé
HAS	Haute Autorité de Santé
HCF	Health care facility
ICATB	Indicateur composite de bon usage des antibiotiques
ICROMS	Integrated quality Criteria for Review Of Multiple Study designs
InVS	Institut de Veille Sanitaire
OMS	Organisation mondiale de la santé
PRISMA	Preferred Reporting Items for systematic Reviews and meta-Analyses checklist
Propias	Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins
RCA	Root cause analysis
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SPARES	Surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé
SPC	Summary of product characteristics
SPF	Santé publique France
TATFAR	TransAtlantic Task Force on Antimicrobial Resistance



## SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	13
1.1. Les antibiotiques en santé humaine .....	15
1.1.1. Des médicaments indispensables .....	15
1.1.2. Une ressource limitée.....	16
1.1.3. Des médicaments trop souvent mal utilisés.....	17
1.2. Risques liés à l'utilisation inappropriée des antibiotiques en santé humaine .....	18
1.2.1. Risques individuels .....	18
1.2.2. Risques collectifs .....	19
1.3. Programmes de bon usage des antibiotiques.....	20
1.3.1. Programmes internationaux .....	20
1.3.2. Programmes nationaux .....	21
1.4. Les indicateurs d'utilisation des antibiotiques .....	22
1.5. L'analyse approfondie des causes : un outil explorant les freins et les leviers .....	24
1.5.1. Principe de l'analyse approfondie des causes .....	24
1.5.2. Intérêt de l'analyse approfondie des causes pour le bon usage des antibiotiques.....	25
1.6. Problématiques .....	27
1.7. Objectifs de travail.....	28
2. FACTEURS INFLUENÇANT L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES .....	29
2.1. Identifier les facteurs humains et organisationnels influençant l'utilisation des antibiotiques : revue de la littérature .....	31
2.1.1. Résumé de l'article.....	31
2.1.2. Article soumis : Review of human and organisational factors influencing antibiotic prescriptions for root cause analysis of antibiotic prescribing, 2012-2019.....	33
2.2. Discussion.....	79
2.3. Conclusion sur les facteurs à intégrer dans un outil d'analyse approfondie des causes sur l'utilisation inappropriée des antibiotiques .....	83
3. SITUATIONS ELIGIBLES A UNE ANALYSE APPROFONDIE DES CAUSES .....	85

3.1. Utilisation inappropriée d'un antibiotique et survenue d'un effet indésirable médicamenteux .....	87
3.1.1. Résumé de l'article.....	87
3.1.2. Article soumis : Adverse drug reactions induced by co-trimoxazole: still a lot of preventable harm .....	89
3.2. Utilisation inappropriée d'un antibiotique et survenue d'une résistance bactérienne aux antibiotiques.....	105
3.2.1. Résumé de l'article.....	105
3.2.2. Article publié : Antibiotics associated with acquisition of carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in ICUs: a multicentre nested case–case–control study.....	107
3.3. Discussion.....	129
3.4. Conclusion sur les situations d'utilisation inappropriée des antibiotiques éligibles à une analyse approfondie des causes.....	133
4. MESURE DE L'IMPACT DES ACTIONS RESULTANT DE L'ANALYSE APPROFONDIE DES CAUSES .....	135
4.1. Indicateurs de résultats sur le bon usage des antibiotiques.....	137
4.1.1. Résumé de l'article.....	137
4.1.2. Article soumis : Antibiotic consumption indicators for benchmarking: pilot study in 1622 French healthcare facilities .....	139
4.2. Discussion.....	155
4.3. Conclusion sur la mesure de l'impact de l'analyse approfondie de l'utilisation inappropriée des antibiotiques .....	157
5. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	159
RÉFÉRENCES.....	161
ANNEXES .....	173
Annexe 1 – Publications et communications en lien avec la thèse.....	173
Annexe 2 – Autres publications en lien avec le bon usage des antibiotiques, la résistance aux antibiotiques et les infections associées aux soins .....	175
Annexe 3 – Poster : Antimicrobial stewardship programs in hospitals: implementation of international structure and process indicators (TATFAR) in Southwestern France, 2016. ....	176

## **1. INTRODUCTION**



## **1.1. Les antibiotiques en santé humaine**

### **1.1.1. Des médicaments indispensables**

Les antibiotiques, médicaments aux propriétés antimicrobiennes naturelles, synthétiques ou hémi-synthétiques, sont essentiels en santé humaine pour lutter contre les maladies infectieuses. Ils agissent en inhibant la croissance bactérienne (antibiotique bactériostatique) ou en tuant la ou les bactéries ciblées (antibiotique bactéricide). Les antibiotiques ont des sites d'actions variables : la paroi bactérienne, la membrane cytoplasmique, les ribosomes, les chromosomes ou encore la synthèse de l'acide folique.

Leur activité se définit par leur spectre d'action, qui correspond à l'ensemble des bactéries sur lesquelles un antibiotique possède un effet. Selon le type et le nombre d'espèces bactériennes ciblées, bactéries à Gram négatif et/ou bactéries à Gram positif, ce spectre est dit étroit ou large. Leur activité est aussi déterminée par la concentration minimale inhibitrice. Elle correspond à la concentration en antibiotique la plus faible permettant, in vitro, d'inhiber toute culture visible de l'espèce bactérienne cible. Enfin, pour être actifs, ils doivent pouvoir diffuser jusqu'à la zone infectée et y être en concentration suffisante, en fonction de leur biodisponibilité, leur métabolisation et leur élimination.

Ces critères bactériologiques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques en font des médicaments particulièrement complexes à utiliser.

L'utilisation des antibiotiques a considérablement amélioré le pronostic vital de milliards d'individus, constituant un progrès majeur de la médecine (1). En effet, jusqu'à leur avènement, la principale cause de décès dans le monde était la survenue d'une infection, particulièrement aux jeunes âges (2). L'Histoire est jalonnée de grandes vagues épidémiques, que nous savons aujourd'hui d'origine infectieuses, comme les pestes ou le choléra, mais qui étaient attribuées à une œuvre divine à l'époque (3). De nos jours, les maladies infectieuses demeurent une cause majeure de mortalité dans les pays en développement, avec les infections respiratoires basses comme chef de file (4).

L'utilisation des antibiotiques ne se limite pas qu'à la santé humaine. Ils sont également utilisés dans l'industrie agro-alimentaire afin de soigner mais aussi favoriser la croissance de certaines espèces animales destinées à la consommation humaine (5). Cependant, cet aspect n'entrera pas dans le périmètre de ce travail de thèse.



### 1.1.2. Une ressource limitée

Depuis la découverte de la pénicilline, véritable point de départ de l'essor des antibiotiques, de nombreuses molécules et familles d'antibiotiques ont vu le jour, ce, jusqu'à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle (1). Pourtant, depuis une décennie, la recherche et le développement de nouvelles molécules a considérablement reculé. Une revue de la littérature conduite en 2019 a montré que depuis l'année 2000, seuls 38 nouveaux antibiotiques avaient été lancés dans le monde, dont cinq molécules chef de file (6). Plus inquiétant, selon cette même revue, entre 2016 et 2019 seuls sept nouveaux antibiotiques et deux nouvelles associations d'antibiotiques ont été lancés. Certainement victimes d'un modèle économique peu attrayant, les antibiotiques intéressent peu les industriels pharmaceutiques, tant les coûts de recherche et de développement peinent à être couverts par le bas prix de vente (7).

Outre la diminution de la recherche et du développement de nouveaux antibiotiques, se dresse la problématique de l'antibiorésistance. Sir Alexander Fleming, dans le discours qu'il avait prononcé lorsqu'il a reçu le prix Nobel de médecine en 1945, décrivait la facilité avec laquelle il était possible de rendre les microbes résistants à la pénicilline en les exposant en laboratoire à des doses insuffisantes pour les tuer (8). En effet, l'utilisation d'un antibiotique exerce une pression de sélection sur les bactéries responsables de l'infection mais aussi sur la flore microbienne endogène humaine (9). Exposées à une concentration non optimale d'antibiotiques actifs lors d'un traitement, les bactéries résistantes émergent.

La résistance aux antibiotiques est un mécanisme d'échappement à l'action de l'antibiotique, le rendant inefficace pour traiter l'infection. C'est un phénomène ancien et naturellement présent chez les bactéries. En pathologie infectieuse, les bactéries possèdent à l'état sauvage des résistances, dites naturelles, aux molécules antibiotiques. Les résistances bactériennes sont portées par des gènes et peuvent être transmises d'une espèce bactérienne à une autre. Elles peuvent s'acquérir par des phénomènes de mutations chromosomiques transmises d'une bactérie mère à une bactérie fille, ou d'acquisition de matériel génétique étranger mobile comme les plasmides, par conjugaison, transduction ou transformation (10).

Ces résistances peuvent notamment survenir lorsque le spectre de l'antibiotique utilisé n'est pas adapté (sélection de bactéries naturellement résistantes), ou lorsque le bon antibiotique n'est pas utilisé à la bonne dose, par la bonne voie d'administration, au bon rythme, sur une durée trop courte ou trop longue (sélection de bactéries ayant acquis un mécanisme de résistance ou expression d'un mécanisme dé-réprimé – exemple, la céphalosporinase dé-réprimée des entérobactéries) (11).

Dans la littérature, le lien entre consommation d'antibiotiques et survenue de la résistance bactérienne a déjà été montré, que ce soit à l'échelle individuelle ou collective (12–14).

### **1.1.3. Des médicaments trop souvent mal utilisés**

Les autorités sanitaires, mondiales, européennes et françaises, s'alarment depuis plus de deux décennies du problème de la mauvaise utilisation des antibiotiques. Cette problématique porte à la fois sur la quantité excessive d'antibiotiques consommée, notamment dans les pays à haut niveau de revenus comme la France, et sur la qualité de la prescription des antibiotiques qui est non satisfaisante.

#### ***Une consommation excessive***

Dans une récente étude mondiale, la France occupait la quatrième place des pays les plus gros consommateurs d'antibiotiques parmi les pays à hauts revenus, les trois premières places étant elles-mêmes occupées par d'autres pays européens (15).

En Europe, il est possible de distinguer trois zones : les pays du Nord (exemples Norvège, Suède, Pays-Bas), faibles consommateurs d'antibiotiques ; les pays de l'Est (exemples Hongrie, Slovaquie, Estonie), consommateurs modérés ; et les pays du bassin Méditerranéen (exemples Espagne, Grèce, France), les plus gros consommateurs.

En France, les tendances de consommations d'antibiotiques annuelles sont stables depuis 2006 en ville comme à l'hôpital (16–18) ; constat décevant au regard des mesures prises par les gouvernements successifs (19). Toutefois, une décroissance semble s'amorcer depuis 2016.

#### ***Des prescriptions de mauvaise qualité***

Les prescriptions antibiotiques font l'objet de recommandations et d'évaluations régulières, qu'il s'agisse d'antibiothérapie ou d'antibioprophylaxie chirurgicale.

La littérature a montré qu'en France une antibiothérapie sur deux est inutile et qu'une sur trois est inappropriée (20).

En secteur communautaire, les études portent en grande partie sur la prise en charge des infections respiratoires hautes. Majoritairement dues à des virus (21), les antibiothérapies contre ces infections sont rarement justifiées et quand elles le sont, elles sont trop peu bien conduites (spectre trop large, durée inadaptée...) (22,23).

A l'hôpital, les études concernant les prescriptions inappropriées portent en grande majorité sur le traitement des infections à bactéries multi-résistantes et sur l'utilisation des antibiotiques pour lesquels l'usage est restreint ou encadré, soit pour des raisons de préservation du microbiote intestinal, soit parce qu'il s'agit d'antibiotiques de dernier recours ou encore pour des raisons de toxicité (14,24–31).

En secteur médico-social, la prescription inappropriée des antibiotiques concerne essentiellement le traitement des infections respiratoires aiguës et le traitement des bactériuries asymptomatiques (32,33).

Dans le domaine de l'évaluation de la qualité de l'antibioprophylaxie chirurgicale, les audits de pratiques conduits ont identifié de nombreux écarts par rapport aux recommandations, qui pour certains se sont améliorés dans le temps comme l'indication et le choix de la molécule. Des progrès restent à faire sur le délai d'injection, la réinjection et la durée de prescription (34).

Les enjeux de l'utilisation appropriée des antibiotiques sont majeurs car les risques encourus pèsent à la fois à une échelle individuelle et aussi collective.

## **1.2. Risques liés à l'utilisation inappropriée des antibiotiques en santé humaine**

Les lignes directrices Européennes précisent que l'usage prudent des antibiotiques est un usage qui bénéficie au patient tout en minimisant la probabilité de survenue d'un effet indésirable, dont la toxicité médicamenteuse et la sélection de microorganismes pathogènes, et de l'émergence ou la diffusion de la résistance bactérienne (35). Il s'agit des principaux risques liés à l'utilisation inappropriée des antibiotiques.

Ces risques sont à la fois individuels (échec thérapeutique, surinfection, effet indésirable médicamenteux) et collectifs (émergence des résistances bactériennes et réduction de l'arsenal thérapeutique).

### **1.2.1. Risques individuels**

Les effets indésirables des antibiotiques sont fréquents et peuvent être graves. Un effet indésirable grave est un effet ayant entraîné la mort, mis en jeu le pronostic vital, engendré des séquelles ou des malformations congénitales, provoqué une hospitalisation ou prolongé la durée de celle-ci, ou altéré de manière notable la qualité de vie et ayant nécessité de recourir à des soins médicalement importants (article [R.5121-152 du code de la santé publique](#)) (36).

Dans une étude du Centre régional de Pharmacovigilance de Bordeaux (CRPV), il a été montré qu'en 10 ans, sur l'ensemble du territoire français, près de 40 000 notifications d'effets indésirables médicamenteux étaient imputables à des antibiotiques avec plus de 57% d'effets indésirables graves (37). Les molécules les plus fréquemment impliquées, dans une étude conduite en Nouvelle-Aquitaine entre 2007 et 2016, étaient l'amoxicilline, les fluoroquinolones, les céphalosporines de troisième génération, l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim et les glycopeptides (38). Si une part de ces effets apparaît inévitable, une autre part peut être prévenue par une utilisation plus judicieuse des antibiotiques.

L'utilisation inappropriée des antibiotiques expose aussi au risque d'échec du traitement de l'infection (spectre d'activité, absence de diffusion jusqu'au site infecté...). Une étude conduite aux Pays-Bas a montré que si le traitement initial d'une infection intra-abdominale était inapproprié (spectre d'activité ne couvrant pas les germes anaérobies), le risque d'échec clinique était multiplié par trois (39). Une récente étude américaine a montré que le genre masculin était un facteur de risque d'échec du traitement des infections urinaires par fosfomycine orale (40), ce qui peut s'expliquer par la mauvaise diffusion prostatique de cette molécule (Société Française d'Urologie) (41).

Tout antibiotique exerçant une pression de sélection sur la flore microbienne endogène, a des conséquences délétères, comme la sélection d'un microorganisme pouvant aggraver l'état clinique du patient. Un lien entre une meilleure utilisation des antibiotiques et la réduction de l'incidence des colites à *Clostridium difficile* a été démontré (42,43) ; ainsi que le lien avec la sélection de souches bactériennes multi-résistantes (12–14,42). Enfin, le patient colonisé par une bactérie multi-résistante présente un risque de décès plus élevé en cas d'infection du fait d'un moindre choix de molécules efficaces (42).

A l'hôpital, certaines de ces conséquences font l'objet d'un suivi, comme les notifications d'effets indésirables médicamenteux auprès des centres de pharmacovigilance, ou les alertes de bactériologie concernant des colonisations ou des infections à bactéries multi-résistantes ou encore des colites à *C. difficile*, et aussi les infections complexes ou en situation d'échec thérapeutique lors de réunions de concertation pluridisciplinaires (44–47).

### **1.2.2. Risques collectifs**

Les risques liés à l'utilisation inappropriée des antibiotiques pour la communauté sont intrinsèquement liés : réduction de l'arsenal thérapeutique et diffusion de la multi-résistance

aux antibiotiques. Ces risques s'expliquent à la fois par le recul de la recherche, du développement et de l'innovation dans le domaine de l'antibiothérapie et par les lacunes existantes concernant la maîtrise de la transmission croisée des micro-organismes.

D'un point de vue collectif, les risques sont aussi économiques. Si nous ne parvenons pas à mieux utiliser les antibiotiques, l'antibiorésistance aura des conséquences alarmantes. Une étude française a estimé le coût excédant attribuable à la résistance aux antibiotiques en établissements de santé à près de 300 millions d'euro pour l'année 2015 (48).

Les conséquences sont aussi environnementales avec une pollution des espaces naturels et de la faune, par les effluents et les activités d'origine humaine, sans que l'on en connaisse réellement l'impact final sur l'Homme (49).

Compte-tenu des risques évoqués ci-dessus, des programmes de bon usage des antibiotiques ont été élaborés afin de réduire la consommation des antibiotiques et améliorer la qualité de leur prescription.

### **1.3. Programmes de bon usage des antibiotiques**

#### **1.3.1. Programmes internationaux**

A l'international, la mobilisation contre la résistance aux antibiotiques et pour un usage prudent des antibiotiques ou « Antibiotic stewardship » est importante depuis deux décennies.

Un programme de bon usage des antibiotiques ou « Antibiotic stewardship program » est une approche promouvant et veillant à un usage judicieux des antibiotiques pour préserver leur efficacité (50). Ce sont des programmes coordonnés qui mettent en œuvre des interventions pour parvenir à une utilisation plus appropriée des antibiotiques (51).

Dans son plan global contre l'antibiorésistance de 2015, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose cinq objectifs (52) :

- 1) Mieux comprendre l'antibiorésistance et sensibiliser à son sujet en développant des outils de communication et d'éducation ;
- 2) Améliorer les connaissances sur l'antibiorésistance par la surveillance et la recherche ;
- 3) Réduire l'incidence des infections par des mesures de prévention et de contrôle ;

- 4) Optimiser l'utilisation des antibiotiques chez l'Homme et l'animal ;
- 5) Soutenir l'investissement dans la recherche de nouveaux traitements, vaccins et moyens diagnostiques notamment.

En Europe, dès 2001 le Conseil de l'Union Européenne recommandait de mettre en place des surveillances de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance, des mesures de prévention et de contrôle des infections et de sensibiliser à la fois les professionnels de santé et le grand public (53).

En 2011, la Commission Européenne a émis un premier plan d'action pour lutter contre l'antibiorésistance qu'elle a actualisé en 2017 dans la droite ligne des recommandations de l'OMS (54,55). Toujours en 2017, elle a proposé des lignes directrices pour parvenir à un usage plus prudent des antibiotiques (35).

Le plan d'action Européen souhaitait faire de l'Europe une région de bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques par la surveillance avec une meilleure coordination des Etats membres pour une meilleure mise en œuvre des mesures de bon usage, une promotion des mesures de prévention et contrôle des infections et de bon usage des antibiotiques, une meilleure définition du rôle de l'environnement et booster la recherche, le développement et l'innovation (55).

Les lignes directrices Européennes précisent que pour contrôler l'antibiorésistance, il faut parvenir à un usage prudent des antibiotiques en régulant leur accès et leur utilisation, en développant des programmes de bon usage dans les trois secteurs de soins (ville, hôpital et soins de longue durée) ; en mettant en œuvre des mesures de prévention et de contrôle des infections ; en ayant des objectifs qualitatifs et quantitatifs cibles ; en recueillant de manière standardisée la consommation d'antibiotiques et l'antibiorésistance pour pouvoir se comparer, et en éduquant les professionnels (35).

### **1.3.2. Programmes nationaux**

Engagée depuis plusieurs décennies dans la lutte contre l'antibiorésistance et pour la préservation de l'efficacité des antibiotiques, la France met en œuvre actuellement son quatrième plan : la feuille de route interministérielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance qui s'appuie, pour la santé humaine, sur l'axe 2 du programme national d'actions de prévention

des infections associées aux soins (Propias), consacré à la lutte contre l'antibiorésistance (7,56,57).

En lien avec les recommandations de l'Union Européenne, ce plan s'adresse aux trois secteurs de soins en santé humaine (ville, médico-social et hôpital). Il prend également, pour la première fois, une dimension intersectorielle (santé humaine, animale et environnementale) sur le concept international du « One Health » et inclut des mesures de prévention et de contrôle des infections (58). Des mesures majeures sont recommandées comme le pilotage régional de la politique de bon usage des antibiotiques par les Agences Régionales de Santé, l'identification d'un référent en antibiothérapie dans chaque établissement de santé ou encore l'informatisation des prescriptions antibiotiques (59–62).

Si ces mesures sont théoriquement efficaces pour améliorer l'utilisation des antibiotiques, reste le problème de leur mise en place au sein des établissements de santé, globalement bonne en ce qui concerne les mesures portant sur l'organisation de la politique d'établissement, mais insuffisante concernant les moyens et les actions de bon usage (63).

Enfin, la France est massivement engagée dans la recherche dans le domaine de l'antibiorésistance avec notamment le programme prioritaire de recherche antibiorésistance (64).

Pour suivre la mise en œuvre des programmes et leurs effets sur l'antibiorésistance, des indicateurs ont été définis, portant sur les résistances bactériennes et l'utilisation des antibiotiques.

#### **1.4. Les indicateurs d'utilisation des antibiotiques**

Un indicateur est une variable qui permet de décrire quantitativement une situation et son évolution dans le temps. Il se situe dans un contexte donné et aide à prendre des décisions. Il peut s'agir d'indicateurs d'activités, de ressources, de processus ou de résultats. Pour être pertinent, un bon indicateur doit être simple, acceptable, fiable, sensible, spécifique et sa restitution doit être claire (65).

Dès la mise en place des premiers programmes de lutte contre la résistance bactérienne et d'usage prudent des antibiotiques, des indicateurs de suivi ont été proposés.

A partir de 2009, la surveillance nationale de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé s'est mise en place sous l'égide des Centres de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) puis l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et maintenant dans le cadre de la mission nationale « surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé (SPARES) », coordonnée par le Centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPIAS) de Nouvelle-Aquitaine et le CPIAS Grand-Est, sous l'égide de Santé publique France (SPF). Cette surveillance permet aux établissements de santé de mesurer l'indicateur de consommation des antibiotiques avec une méthodologie standardisée et ainsi de pouvoir se comparer et suivre son évolution dans le temps (62–64). L'indicateur s'exprime en quantité d'antibiotiques (en nombre de doses définies journalières DDJ), selon les recommandations de l'OMS (66), rapportée à l'activité de l'établissement en nombre de journées d'hospitalisation produites (JH).

L'évolution attendue de cet indicateur est une baisse en lien avec une amélioration des pratiques quant à la réduction des durées de traitement et la suppression des traitements inutiles.

Ce type d'indicateur est facile à recueillir, mais ne permet pas d'extrapoler aux prescriptions d'antibiotiques et est influencé par les caractéristiques des hôpitaux, en lien avec les profils de patients accueillis (67,68). De plus, cet indicateur ne reflète pas la qualité de l'utilisation des antibiotiques qui est la finalité des programmes de bon usage (69,70). Autre inconvénient, l'augmentation du nombre de DDJ peut résulter de l'augmentation du nombre de traitements, de la durée ou de la posologie (augmentation pouvant, ou non, être justifiée pour un traitement efficace et sûr du patient) ; ou pour certains antibiotiques, résulter d'un changement de stratégie d'établissement, conduisant au choix d'une molécule, pour laquelle la DDJ OMS correspond à la dose quotidienne, vers une molécule pour laquelle la DDJ est sous-évaluée (71).

A l'instar de la France, l'Europe et l'OMS se sont dotées de systèmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques et de la consommation des antibiotiques (72,73).

En 2015, l'axe 2 du Propias propose d'introduire de nouveaux indicateurs, davantage en lien avec la qualité des prescriptions, avec des objectifs chiffrés : proportion de traitements antibiotiques curatifs de plus de sept jours non justifiés  $\leq 10\%$  et proportion d'antibioprophylaxies de plus de 24h  $\leq 10\%$  (56). Le recueil de ces deux indicateurs nécessite de conduire des audits de pratiques sur dossiers et de comparer les prescriptions à un référentiel, ce qui ne permet pas un recueil fréquent et facile. En 2020, seul l'indicateur « Prescription d'antibiothérapie de sept jours ou moins pour une infection respiratoire basse » a été testé en établissements de santé de type Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) et



devrait être généralisé en 2021 (74,75). La principale force de ces indicateurs est de directement refléter la qualité des prescriptions antibiotiques, rendant compte des politiques mises en œuvre dans les établissements de santé.

En complément des indicateurs de résultats, des indicateurs de structure et de processus ont été proposés dès 2006 avec l'indicateur composite de bon usage des antibiotiques, ICATB, dont une deuxième version (ICATB 2) a été recueillie jusqu'en 2018 (76–78). Il s'agissait d'un indicateur décrivant l'organisation de la politique de bon usage des antibiotiques, les moyens mis à disposition et les actions mises en œuvre au sein de l'établissement évalué.

Cet indicateur a inspiré d'autres pays qui se sont réunis sous la forme d'une « task force », la « TransAtlantic Task Force on Antimicrobial Resistance » (TATFAR) (79). Ces démarches restent intéressantes pour relier l'atteinte de résultats aux conditions locales de développement et de mise en œuvre des programmes de bon usage (70,80,81).

L'efficacité d'un programme de bon usage des antibiotiques dépend l'appropriation, par les professionnels de santé, des mesures proposées au sein de leur établissement. Or cette appropriation peut varier selon les conditions locales de mise en œuvre de ces programmes, qui sont elles-mêmes dépendantes de facteurs locaux pas toujours connus ni pris en compte au moment de la conception des programmes.

Ainsi, une meilleure connaissance de ces facteurs locaux pourrait améliorer l'adhésion aux programmes de bon usage.

## **1.5. L'analyse approfondie des causes : un outil explorant les freins et les leviers**

### **1.5.1. Principe de l'analyse approfondie des causes**

Selon l'OMS, l'analyse approfondie des causes (AAC) est une méthode d'analyse explorant de manière systématisée les facteurs prédisposant à la survenue d'un événement et ayant la capacité potentielle de l'éviter (82). L'AAC est une méthode de gestion des risques *a posteriori*. Elle est mise en œuvre pour des événements non souhaités, généralement fréquents et ayant des conséquences graves, souvent évitables.

Elle repose sur le principe que la survenue d'un événement indésirable n'est jamais le fait d'un élément isolé mais plutôt de l'association de plusieurs facteurs. Certains facteurs peuvent être contributifs de l'évènement, d'autres auraient pu en atténuer la survenue.

Plusieurs méthodes d'AAC existent (méthode ALARM, méthode ORION, diagramme d'Ishikawa, méthode des 5M) et la classification des facteurs peut varier selon la méthode choisie. Généralement, elles explorent les dimensions humaines individuelles et collectives, matérielles et organisationnelles.

La finalité d'une AAC est de parvenir à identifier les causes latentes ayant conduit à la survenue de l'évènement indésirable, afin de proposer des actions correctrices en identifiant des leviers d'action, et améliorer ainsi la future prise en charge des patients.

Les méthodes d'AAC, initialement développées dans le domaine de l'aéronautique, ont pris une place importante en santé et notamment en prévention du risque infectieux associé aux soins (83). Plusieurs études ont montré un effet indirect sur la réduction de la survenue d'évènements indésirables associés aux soins comme les infections du site opératoire, les pneumopathies associées aux soins ou les bactériémies nosocomiales à *Staphylococcus aureus* ... (84–86). En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a élaboré en 2012 un guide permettant aux établissements de conduire des AAC dans le cadre de leur politique de gestion des risques associés aux soins (87).

### **1.5.2. Intérêt de l'analyse approfondie des causes pour le bon usage des antibiotiques**

La prescription d'un traitement antibiotique est complexe, car elle doit prendre en compte les susceptibilités individuelles du patient, les caractéristiques de l'infection et les molécules disponibles, les bactéries les plus fréquemment en cause et l'écologie microbienne locale... Lorsqu'elle cette prescription est inappropriée, nous avons explicité ci-dessus les risques de survenue d'un évènement indésirable potentiellement grave.

En conséquence, les situations d'utilisation inappropriée des antibiotiques ayant conduit ou pouvant conduire à un évènement indésirable grave peuvent relever d'une AAC.

Un des enjeux serait de mieux comprendre les causes latentes qui vont conduire un individu (patient ou prescripteur) à mal utiliser ou mal prescrire un antibiotique et trouver des leviers d'actions spécifiques pour amener cet utilisateur à un meilleur usage. Un autre intérêt de l'AAC serait, à l'issue de l'analyse, de mieux définir, localement et pour chaque contexte, les interventions qui pourraient être efficacement implémentées, pour *in fine* aider les décideurs à adopter localement les politiques de bon usage des antibiotiques les plus efficaces. En effet, l'AAC étant réalisée avec les acteurs locaux, elle promeut leur implication, favorisant

potentiellement les changements de comportement et par la suite une meilleure appropriation des mesures décidées.

## 1.6. Problématiques

Certains programmes de bon usage des antibiotiques déployés dans le contexte hospitalier fonctionnent alors que d'autres pas. Au sein même de ces programmes, certaines mesures vont montrer une efficacité dans un contexte donné mais seront inopérantes dans d'autres (exemple, des rappels de bonnes pratiques ayant permis de réduire l'utilisation des antibiotiques pour la prise en charge des infections urinaires en établissement de santé, alors que cette même mesure n'a pas montré d'effet sur la prise en charge des sinusites aiguës en médecine de ville) (88,89).

Nous émettons donc l'hypothèse que l'efficacité d'un programme de bon usage des antibiotiques est conditionnée, d'une part, par le niveau d'appropriation par les acteurs (prescripteurs et patients) des mesures mises en œuvre et, d'autre part, par des facteurs locaux menant à une utilisation inappropriée des antibiotiques, non pris en compte ou non identifiés.

L'identification de ces facteurs spécifiques au contexte local permettrait de définir des programmes de bon usage des antibiotiques plus efficaces et de les mettre en œuvre de façon plus efficace en impliquant mieux les principaux acteurs. La prescription inappropriée des antibiotiques est une problématique fréquente avec des conséquences potentiellement graves. Ainsi, conduire une AAC des utilisations inappropriées des antibiotiques peut être proposé pour identifier ces facteurs influençants et en finalité améliorer l'usage des antibiotiques.

Or, à notre connaissance, aucun outil spécifique à l'analyse de situations d'utilisation inappropriée des antibiotiques n'existe à ce jour. La conception d'un outil d'AAC spécifique nécessitera d'abord d'identifier et de recenser les facteurs influençant l'utilisation des antibiotiques pertinents à y intégrer, puis de déterminer les situations précises éligibles à la conduite d'une telle analyse.

Une étude publiée en 1992 proposait une méthode permettant de déterminer si un traitement antibiotique était inapproprié (11). Ainsi, sous réserve de détenir suffisamment de données pour l'évaluer, une prescription antibiotique était potentiellement inappropriée s'il existait d'autres alternatives plus efficaces, moins toxiques, moins onéreuses, avec un spectre plus étroit ; si la dose, le rythme, la voie d'administration et la durée de prescription (trop courte ou trop longue) étaient inappropriés ; si la prescription en elle-même n'était pas justifiée. Si cette méthode est applicable lors d'audits sur dossiers ou de recherches ciblées, elle ne peut être mise en œuvre en routine pour de la gestion des risques, ne permettant pas une détection précoce de l'évènement indésirable.

Nous avons donc émis l'hypothèse qu'il serait plus aisé, pour conduire des AAC au fil de l'eau, de détecter les événements indésirables qui ont découlé d'une utilisation inappropriée des antibiotiques, dont certains sont bien décrits dans la littérature : survenue d'infection à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques, survenue d'infection à *Clostridium difficile*, survenue d'un effet indésirable médicamenteux grave.

Enfin, après avoir conduit les AAC et identifié les facteurs locaux pour de meilleures conditions de mise en œuvre des programmes de bon usage des antibiotiques et une meilleure implication des acteurs locaux, il sera nécessaire d'en évaluer les effets sur l'utilisation plus judicieuse des antibiotiques. Pour ce faire, nous faisons l'hypothèse que certains indicateurs d'utilisation des antibiotiques seraient mieux adaptés que le suivi de la consommation globale en nombre de DDJ/ 1000 JH, tout en étant faciles à recueillir.

### **1.7. Objectifs de travail**

En lien avec les problématiques présentées, les objectifs complémentaires de ce travail de thèse seront :

- Identifier les facteurs humains (prescripteur et patient) et organisationnels qui influencent l'utilisation des antibiotiques qui devraient être explorés lors de la réalisation d'une analyse approfondie des causes ;
- Identifier des situations qui sont des conséquences d'une utilisation inappropriée des antibiotiques éligibles à une analyse approfondie des causes et qui font l'objet d'un suivi hospitalier permettant un repérage facilité de ces situations ;
- Définir des indicateurs de résultat pertinents pour mesurer l'effet de la réalisation des analyses approfondies causes sur l'utilisation appropriée des antibiotiques.

## **2. FACTEURS INFLUENÇANT L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES**



## **2.1. Identifier les facteurs humains et organisationnels influençant l'utilisation des antibiotiques : revue de la littérature**

### **2.1.1. Résumé de l'article**

*Coppry M, Rogues A-M, Dumartin C. Review of human and organisational factors influencing antibiotic prescriptions for root cause analysis of antibiotic prescribing, 2012-2019. Soumis à The Lancet Infectious Diseases (1ère soumission)*

#### **Introduction**

La résistance aux antibiotiques, principalement due à une utilisation inappropriée des antibiotiques, conduit à la mise en place de programmes de bon usage des antibiotiques. Ils se définissent comme une stratégie, un ensemble de mesures cohérentes visant à promouvoir une utilisation plus responsable des antibiotiques. La mise en place de ces programmes doit idéalement s'appuyer sur une analyse préliminaire locale des causes latentes de la prescription d'antibiotiques. Nous avons réalisé une revue de la littérature afin d'identifier les facteurs (prescripteur, patient et organisationnel) qui influencent l'utilisation des antibiotiques, afin de les intégrer dans un outil d'analyse approfondie des causes pour mieux identifier les barrières et leviers spécifiques à un contexte donné.

#### **Méthodes**

La revue de la littérature a suivi les recommandations du référentiel PRISMA « Preferred Reporting Items for systematic Reviews and meta-Analyses check-list ». Elle a inclus les études originales en français ou en anglais indexées dans PubMed du 01/01/2012 au 31/12/2019, évaluant un effet sur un volume d'antibiotiques ou l'adhésion à un référentiel. Les participants des études devaient être des prescripteurs en médecine humaine ou des patients recevant ou susceptibles de recevoir des antibiotiques, dans des pays ayant des systèmes de santé comparables au système français. Les grilles d'évaluation du risque de biais ICROMS « Integrated quality Criteria for Review Of Multiple Study designs » ont été utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude incluse. Les caractéristiques des études et leurs résultats ont été décrits. Les variables ou composantes des interventions évaluées étaient traduites en facteurs, puis classifiés en catégories inspirées du protocole ALARM « Association of Litigation And Risk Management ». Les facteurs significativement associés à l'usage des antibiotiques dans les études incluses seront retenus pour inclusion dans un outil d'analyse approfondie des causes.



## **Résultats**

Parmi 729 publications issues de la recherche bibliographique, 61 études ont été incluses parmi lesquelles 23 ont été évaluées à faible risque de biais. Nous avons identifié 34 facteurs significativement associés à l'utilisation des antibiotiques, dont 18 issus d'études à faible risque de biais. Les facteurs liés au prescripteur étaient au nombre de six comprenant entre autre la spécialité médicale et l'engagement du prescripteur dans une démarche de bon usage des antibiotiques ; les facteurs liés au patient étaient au nombre de dix, avec notamment l'âge, les antécédents d'allergie aux antibiotiques, les symptômes présentés ; enfin les facteurs organisationnels étaient au nombre de 18, comprenant les audits de pratiques et retours vers le prescripteur, la formation du prescripteur, l'utilisation d'outils ou systèmes d'aide à la décision, la réévaluation du traitement et l'éducation du patient ou de sa famille.

## **Conclusion**

Cette revue de la littérature a identifié plusieurs facteurs influençant l'utilisation des antibiotiques qui seront à inclure dans un outil d'AAC. Un tel outil permettra d'identifier les barrières locales et les leviers efficaces pour améliorer l'utilisation des antibiotiques dans différents types de contextes.

**2.1.2. Article soumis : Review of human and organisational factors influencing antibiotic prescriptions for root cause analysis of antibiotic prescribing, 2012-2019**

*Coppry M, Rogues A-M, Dumartin C. The Lancet Infectious Diseases (1<sup>ère</sup> soumission)*



**Review of human and organisational factors influencing antibiotic prescriptions for root cause analysis of antibiotic prescribing, 2012-2019**

Brief title: Factors influencing antibiotic prescriptions: review 2012-2019

Maïder Coppry<sup>1,2</sup>, PharmD, Anne-Marie Rogues<sup>1,2</sup>, PhD, Catherine Dumartin<sup>2,3</sup>, PhD

**Affiliations :**

<sup>1</sup>CHU Bordeaux, Hygiène hospitalière, F-33000 Bordeaux, France.

<sup>2</sup>Univ. Bordeaux, Inserm, BPH Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France.

<sup>3</sup>CHU Bordeaux, CPIAS Nouvelle-Aquitaine, F-33000 Bordeaux .

**Corresponding author:**

Dr Maïder Coppry

Service d'hygiène hospitalière. Hôpital Pellegrin CHU de Bordeaux. Place Amélie Rabat-Léon, Bâtiment PQR, entrée 1, étage 1, 33000 BORDEAUX CEDEX

Tel. +33 (0)5 56 79 55 53

Fax. +33 (0)5 56 79 49 97

E-mail: [maider.coppry@chu-bordeaux.fr](mailto:maider.coppry@chu-bordeaux.fr)

### **Unstructured abstract**

Antimicrobial resistance, mostly driven by inappropriate use of antibiotics, requires the implementation of Antibiotic Stewardship Programmes (ASP) ideally based on knowledge of local barriers and levers. This literature review studied factors (prescribers, patient and organisational) influencing antibiotic use, to be integrated into a Root Cause Analysis (RCA) tool. Variables and intervention components associated with antibiotic use, in cohort or interventional studies indexed in PubMed from 2012 to 2019, were translated into human or organisational factors. Among 729 publications retrieved, 61 studies were included of which 23 that presented a low risk of bias. We identified 34 factors significantly associated with the use of antibiotics: six prescriber-related factors, ten patient-related factors and 18 organizational factors. These factors will be included in a RCA tool to be used at a local level to identify most relevant barriers and efficient levers to improve antibiotic use in different contexts.

## **INTRODUCTION**

Antimicrobial resistance has become a major public health problem, as it is associated with increased patient morbidity, mortality and healthcare costs.<sup>1</sup> This global concern could cause 10 million deaths a year by 2050 and jeopardize modern medicine.<sup>2</sup> Antibiotic resistance is essentially the consequence of inappropriate use of antimicrobial agents due to the selection mechanism.<sup>3</sup>

Antibiotic Stewardship Programmes (ASP) aim to promote a more responsible use of antimicrobials in order to maximise their effectiveness and preserve them for future generations.<sup>4,5</sup> The first stage in an ASP development is the assessment of the epidemiological and clinical context in which it is to be implemented. This context-specific needs assessment phase requires an evaluation of potential obstacles or levers to optimising antibiotic prescription; therefore analysing the local root causes of antibiotic prescription is an essential preliminary step.<sup>6</sup>

Previous literature reviews conducted in the area of appropriate antibiotic use aimed to discriminate between interventions that work and those that do not work in specific contexts.<sup>7,8</sup> However, the factors that influence the prescriber in the choice of antibiotic treatment for a given patient depend on individual and inter-individual dimensions within a group or organisation. Thus, depending on the prescriber, the patient and the underlying organisations, the choices concerning antibiotic prescriptions will vary.

We decided to conduct a literature review in order to identify these prescribers, patient and organisational factors that influence antibiotic prescription. Our aim is to integrate these factors into an in-depth causal analysis tool to better identify the barriers and levers relevant to each antibiotic prescription context.

## **METHODS**

The Preferred Reporting Items for systematic Reviews and meta-Analyses (PRISMA) checklist was used to present the findings of studies on human and organizational factors influencing use of antibiotics.<sup>9</sup>

### **Search strategy and selection criteria**

References for this review were identified through searches of PubMed for articles published from 01 January 2012 to 31 December 2019, by use of MeSH terms “Antibacterial Agents”, “Prescription Drug Misuse”, “Drug Utilization review”, “Inappropriate Prescribing”, “Decision

Making”, “Practice Patterns, Physicians”, “Organizational Policy”, “Health Behavior”, “Health Knowledge, Attitudes, Practice”, and “Social Perception”.

It included original research studies in English or French, which evaluated the association of different factors with a volume of antibiotics (a number of antibiotic prescriptions or a number treated patients or a number of daily defined doses (DDD) of antibiotics) or with the compliance to guidelines. Included studies had to be performed in countries with healthcare organization similar to the French one (i.e.: European Union (EU) Member states, Iceland, Norway, Switzerland, United States of America, Canada, Australia, New-Zealand and South Africa). Study participants were antibiotic prescribers in human medicine or patients receiving or susceptible to receive antibiotics. Descriptive surveys were excluded; cohort studies and interventional studies were included.

Citations retrieved were combined in Zotero® and duplicates were removed. Titles and abstract of identified citations were screened and eligible studies were selected for full-text review. Full texts of studies identified as potentially relevant were then assessed for inclusion eligibility independently by two authors and data were collected.

### **Data collection**

We extracted, in duplicate, author, year of publication, title, study design, objective, context, data source, population characteristics, description of the intervention when it was applicable, outcome(s), statistical analysis performed, main results, principal bias discussed, author conclusion, and funding source, using a collection form. Discrepancies or disagreements in data collected were resolved through discussion.

### **Quality assessment**

Risk of bias of each study was assessed in duplicate, using forms inspired from the “integrated quality criteria for review of multiple study designs” ICROMs tool.<sup>10</sup> Discrepancies or disagreements were resolved through discussion.

### **Data synthesis**

Tables describing characteristics and results were developed for cohort and for interventional studies. Variables or intervention components assessed in each study were translated into factors then classified by factors categories inspired from the “association of litigation and risk management” (ALARM) protocol.<sup>11</sup> The use of the ALARM framework was consistent with the goal of developing a root cause analysis tool for investigation of antibiotic misuse events. Accordingly, factors were gathered in three groups: factors related to the prescriber, factors related to the patient and factors related to the organisation.

Factors significantly associated with antibiotic use in included studies would be considered for inclusion in the root cause analysis tool.

## RESULTS

The electronic search conducted on 4 July 2020 retrieved 729 publications. Review of titles and abstracts resulted in 116 studies being selected for full-text review. No additional study identified from the reference list of retrieved articles was included. Of selected studies, 61 met the inclusion criteria for further analysis: 16 cohort studies and 45 interventional studies. Their characteristics are described in Tables 1 and 2.

There were 16 cohort studies and 15 randomized controlled trials (RCT), 17 interrupted-time series (including three controlled interrupted-time series-CITS), 13 before-after studies (including five controlled before after studies-CBA). Outcome was expressed as a volume of antibiotics in 41 studies, as assessment of appropriateness in 13 studies and as both in seven studies. Thirty-seven studies were conducted in North America (32 in USA and five in Canada) and the others in Europe. Twenty-eight studies were conducted in primary care and others in healthcare facilities (including three studies in nursing homes). Prescribers were mostly general practitioners (19 studies) followed by paediatricians (12 studies). Most studies assessed antibiotic prescriptions in respiratory tract indications (30 studies).

### Risk of bias assessment (tables 1 and 2)

According to the ICROMS risk of bias assessment tool,<sup>10</sup> 23 studies were assessed as low risk of bias.

For the 16 cohort studies, risk of bias was low in six. The main risk of bias was the comparability of exposed and non-exposed subjects because baseline data were not provided (10 studies). Furthermore, incomplete outcome data were not clearly addressed in four cohort studies.

For the 15 RCT, the risk of bias was low in eight. The main risks of bias were that the knowledge of study allocation was not prevented from participants and the study team during study (7 studies), but also generation and concealment of the allocation (4 studies).

All three CITS were assessed as high risk of bias because the intervention was not independent from other changes. Among the 14 non-controlled interrupted-time series (NCITS), two were assessed as low risk of bias studies. The main risk of bias was that the author did not attempt to mitigate or minimize the effect of having no control group on study outcomes or findings (12 studies). In three studies, authors did not give reasons for the number of pre and post intervention points and the rationale for selection or allocation of participants was unclear in three other studies.



The five CBA studies were assessed as low risk of bias. Among the eight non-controlled before-after studies (NCBA), the risk of bias was low in two. Again, the main risk of bias was that the author did not attempt to mitigate or minimize the effect of having no control group on study outcome (6 studies). Furthermore, the rationale for selection or allocation of participants for the study was unclear in four studies.

### Data synthesis

#### *Factors identified in cohort studies*

Most of the 16 included cohort studies explored the effect of prescribers or patient variables on the antibiotic use.

Among the three cohort studies assessing the influence of the type of prescriber on antibiotic use, one showed that nurse practitioner mostly prescribed antibiotic in ear, nose and throat infection; another one showed that, in management of skin and soft tissue infection, physician assistant and nurse practitioner were less likely to prescribe long duration of antibiotic treatment, but were more likely to prescribe non-first line antibiotics.

Two cohort studies explored the influence of the medical specialty. The first one identified a significant discordance between paediatricians and emergency department physicians in respiratory tract infections management in children. The second one highlighted that non-paediatricians were less likely to prescribe long duration of antibiotic treatment, but more likely to prescribe non-first line antibiotics than paediatricians for skin and soft tissue infections.

In two cohort studies, the effect of the prescriber's experience was assessed. Only one showed that an experienced prescriber was more likely to prescribe amoxicillin instead of macrolides, but more likely to prescribe broad-spectrum antibiotics instead of amoxicillin in children RTIs.

The type of practice was assessed in two cohort studies and remained significant in only one where a visit in a clinic was a risk factor of receiving unnecessary antibiotics compared to emergency room.

Practice location was also assessed in two studies. In one cohort study, a suburban practice was a risk factor for prescribing broad-spectrum antibiotic instead of amoxicillin in children RTIs.

In one study, prescribers who were more than 30 years old were more likely to prescribe antibiotics in RTIs.

Many patient conditions were assessed in cohort studies but only seven remained significantly associated with the rate of antibiotic prescribing: a previous exposure to antibiotics (1 study), diagnosis (2 studies), symptoms (4 studies), comorbidities (4 studies), allergy to an antibiotic

(1 study), abnormal examination (1 study), smoking (1 study) and patient seen by own primary care physician (1 study).

In one cohort study, when the parent was concerned, a child was more likely to receive an antibiotic. In another one, patients living in rural area were less likely to receive a long duration of antibiotic treatment, but more likely to receive a non-first line antibiotic prescription for skin and soft tissue infections.

In two cohort studies, patients with private insurance were more likely to receive antibiotics.

The age of the patient was assessed in eight cohort studies and was always associated with the rate or the appropriateness of antibiotic prescribing.

In contrast, the gender of the patient was assessed in four studies and never remained associated to the use of antibiotics.

In summary, cohort studies allowed us to identify five prescribers related factors (type of prescriber; medical specialty; experience; type and location of the practice) and 10 patients related factors (previous antibiotic exposure; diagnostic; symptoms; comorbidity; allergy to an antibiotic; own primary care physician; abnormal examination; concerned parents; county of residence and patient's age).

As they are easy to collect, these factors could be included in a root cause analysis tool about antibiotic use. Tables 3 and 4 summarise cohort studies results and identified factors for the RCA tool.

#### *Factors identified in interventional studies*

The 45 included interventional studies mostly assessed multimodal interventions aiming at reducing antibiotic use or at improving appropriateness of antibiotic prescribing (table 5).

Interventions included various components that we identified as factors influencing antibiotic use.

Audit and feedback on practices component was commonly studied, in 19 multimodal interventional studies. This component significantly improved appropriateness of antibiotic prescribing in eight studies and significantly reduced antibiotic prescribing rates in eight other studies.

Prescriber's training was the second most frequent component of multimodal interventions. Among 15 studies, 12 assessed the effect of this component on antibiotic prescribing rates and 11 showed a significant decrease. Two other studies showed a significant increase in appropriateness of antibiotic prescriptions. In the last one, an increased adherence to antibiotic guidelines was observed when prescribers were trained for antibiotic prescribing.

Two RCT assessed the effect of the prescriber commitment on antibiotic use. One showed a significant decrease by 20% in unnecessary antibiotic prescribing for RTI, when primary care practitioners displayed a poster-sized letter where they stated their commitment in antibiotic stewardship. The other one did not show the added-value of the prescriber's commitment among other components of the multimodal intervention.

Nine interventional studies (6 RCT and 3 before-after studies) included a patient or patient's family education component. In seven studies, among other components, patient or patient's family education about antimicrobial resistance or prudent use of antibiotics contributed significantly to the reduction of antibiotics, in different settings. In another RCT, parent's education about supportive treatment in case of fever and when to re-consult, significantly increased immediate antibiotics prescriptions in children in primary care. In contrast, this component did not show any effect on the appropriateness of antibiotic prescribing in two studies.

Two RCTs involving, as part of a multimodal intervention, peer champions to promote antibiotic stewardship among hospital colleagues, showed a significant reduction in antibiotic prescription rates.

Three RCT included a peer-comparison among multimodal interventions in primary care and hospital settings and showed a significant improvement in appropriateness of antibiotic prescribing but not in antibiotic prescriptions rates.

Two before-after studies assessed the interest of a standard paper tool to communicate within the team about antibiotic treatment in elderly patients. The first one, focused on respiratory tract infections, demonstrated a significant reduction in antibiotic exposure in number of DDD but not in prescribing rates. The second one showed a significant reduction in antibiotic prescribing rates, only in skin infections.

Use of a clinical decision system was assessed in seven studies (3 RCT, 2 before-after studies, 2 interrupted-time series) and showed a significant decrease in antibiotic prescribing rates and an increase in appropriate use of antibiotics and in adherence to guidelines.

Seven studies assessed the effect of guidelines release on antibiotic prescribing rates (5 studies), antibiotic inappropriate prescribing rates (1 study) and adherence (1 study). Only two studies among five showed a significant effect of guidelines release on antibiotic rates. In an interrupted-time series, after an immediate increase at guidelines release, inappropriate use of antibiotics significantly decreased by the end of the study period. A last study did not find any effect of a smartphone application to promote guidelines among hospital prescribers.

Two interrupted-time series assessed the effect of an antibiotic stewardship action (local task force or national strategy) on antibiotic prescribing rates and demonstrated significant variations.

Two before-after studies showed that among a multimodal intervention, bedside advice about antibiotic treatments significantly influenced antibiotic prescribing rates (decrease in some antibiotic groups and increase in others).

One RCT assessed the effect of the delayed prescription in aim to improve the rate of first-line recommended antibiotics in urinary tract infections in primary care. Patients who were seen by a prescriber who received the delayed prescription intervention were more likely to receive a first-line recommended antibiotic, and less likely to receive an antibiotic than patients who were seen by a prescriber who receive another intervention.

Five studies were focused on the use of biologic tests to guide antibiotic treatment. Two studies conducted in primary care showed a significant decrease in antibiotic use for respiratory tract infection when access to CRP test was granted, another did not showed any effect. A study showed a lower antibiotic rate only in patients with bronchitis admitted in emergency department when a procalcitonin assay was realised. A last one did not show any significant effect when selective antimicrobial susceptibility was reported.

Use of best-practice reminder was assessed in three studies; only two showed a significant reduction in antibiotic prescribing rates and in inappropriate antibiotic prescribing.

Reassessment of antibiotic treatment was part of multimodal interventions in three studies and was associated with a significant increase in appropriateness of antibiotic prescribing and a significant effect on the type of antibiotics used in hospitals.

Accountable justification of the prescription for RTI resulted in a significant reduction of 7% in inappropriate antibiotic prescriptions rate.

Restricting the prescription of some antibiotics had significant effects on antibiotic use in hospital and significantly increase the use of alternative antibiotics.

Suggestion of non-antibiotic treatment for RTI significantly reduced the number of antibiotic prescriptions per 1000 patients in patients older than 11 years but did not show any effect in another study.

In summary, interventional studies allowed us to identify an additional prescriber related factor (commitment) and 18 organisational factors to include in RCA tool. Tables 6 and 7 summarise interventional studies results and identified factors.

## DISCUSSION

We conducted this literature review in order to identify human factors (prescriber and patient) and organisational factors that influence antibiotic use and that could be integrated into a root cause analysis tool. In contrast with previous studies, we did not focus our research on a specific setting (primary or secondary care) or on particular types of factors to gather as much information as possible.

We selected studies for which quality could be assessed using a standardized tool reflecting the level of evidence. We presented cohort and interventional studies separately to better describe each intervention. Interestingly, cohort studies highlighted human factors whereas interventional studies explored mainly organizational factors. Indeed, knowledge of every possible factor influencing antibiotic use is necessary to try and change individual behaviour and improve antibiotic prescribing.<sup>8</sup> Therefore, this original literature review provides useful information for future exploration of inappropriate antibiotic use.

After analysis, review and risk of bias assessment of individual studies, we identified 36 factors of which 34 significantly influenced the use of antibiotics: six prescriber-related factors, ten patient-related factors and 18 organisational factors. Among the 34 factors, 17 were identified in low risk of bias studies, mostly organisational factors.

There is evidence that factors related to the prescriber influence the prescription of antibiotics.<sup>12</sup> Some of them can be levers, such as better tailored training programmes, for instance taking into account the medical specialty; improved support of prescribers working in specific context (e.g. rurality, suburban practices). Indeed, prescribers should not rely solely on their experience but rather regularly keep their knowledge up to date about therapies and also about local resistance epidemiology.<sup>13</sup> Behavioural sciences suggest that individuals who make public commitment to change behaviour are more likely to comply with the expressed intention.<sup>6,14</sup> Applied to antibiotic stewardship, a behavioural strategy implementing commitment to reduce inappropriate antibiotic use resulted in significant improvement in antibiotic prescribing in primary care. Failure to comply with a public commitment leads to peer disapproval and the obligation to justify the reasons for it. Encouraging prescribers to commit to a more appropriate use of antibiotics could be developed, as this measure seems simple and inexpensive to implement.<sup>15</sup> Therefore, a root-cause analysis tool could explore the engagement of prescribers to identify potential room for improvement.

Many patient-related factors cannot be changed, such as age, co-morbidities or symptoms, but these factors only partially explain the excessive or inappropriate use of antibiotics.<sup>16</sup> As part of a root-cause analysis, patient-related factors collection is facilitated by access to patient

records and they can be helpful to steer improvement actions, for example by considering them when developing local guidelines.

Our review identified several organizational factors, mostly within multimodal interventions. Many of them are promoted in international antibiotic stewardship recommendations.<sup>17</sup> Some of these factors, such as feedback to the prescriber, should be implemented more systematically, and could benefit from automation, depending on local context.<sup>18</sup> Several other organisational factors participate in the control of the prescription of antibiotics in terms of quantity and quality.<sup>19</sup> Thus, including the organisational factors that we identified in RCA tool will allow assessing the specific role of these factors in local situations of inappropriate antibiotic use and determine potential improvements.

To achieve a more appropriate use of antibiotics, prescribers must be able to rely on consistent information concerning the diagnosis and on up-to-date treatment guidelines, preferably displayed in the form of clinical decision systems or best-practice automated reminders. However, the way such tools are promoted is crucial; for instance promotion by a peer champion increases their impact.<sup>20</sup> Other organisational factors such as using delayed prescriptions in specific conditions, educating the patient about risks of inappropriate use of antibiotics or requiring specialist advice in case of uncertain diagnosis or question about treatment are not widespread or adhered to despite their ability to improve antibiotic use.<sup>15</sup> Therefore, exploring these factors in case of inappropriate antibiotic use could also bring useful information.

### **Strength and limitations**

In this original work, we identified human and organisational factors among included studies and then classified being inspired by ALARM methodology.<sup>11</sup> Other authors used a different classification, for example Thompson and colleagues with their “Theoretical Domains Framework”.<sup>8</sup> We chose to include only studies for which risk of bias assessment could be performed with ICROMS tool,<sup>10</sup> leading to exclusion of many descriptive surveys. This ability to assess quality of studies represent a strength of our review however, this research has some limitations.

First, we limited our research to PubMed. Additional search in database more oriented towards human sciences could bring additional information.<sup>21,22</sup> Second, despite a collegial and cautious selection, the chosen keywords might have been too restrictive. Third, in some studies, we had to deduce factors from the description of the intervention as they were not clearly named by the authors. Fourth, half of included studies focused on respiratory tract infections, maybe because most of those infections are viral and expose to inappropriate use of antibiotics.<sup>23,24</sup> This may limit the generalisation of identified factors to different situations to

be explored with the RCA tool. Last, even if we considered factors independently associated with antibiotic prescribing, it cannot be ruled out that other factors had an impact on the results or that interaction or confusion with other components from multimodal interventions occurred. However, as 34 factors were identified despite these limitations, the future RCA tool should cover most relevant factors.

## **CONCLUSION**

This literature review identified human (prescriber and patient) and organizational factors influencing use of antibiotics that could be easily included in a tool for root cause analysis of antibiotic use, to better explore variations in implementation of antimicrobial stewardship programs and understand inappropriate antibiotic prescribing. Whereas the majority of organisational factors have been identified in studies with a low risk of bias, human factors arose mainly from cohort studies, highlighting for need for further research with more robust study designs to support our results. The next step will be to create and test this root cause analysis tool. Indeed, gaining deeper knowledge on local barriers and potential efficient levers will inform the development of tailored antimicrobial stewardship actions addressing specific contexts.

## **Contributors**

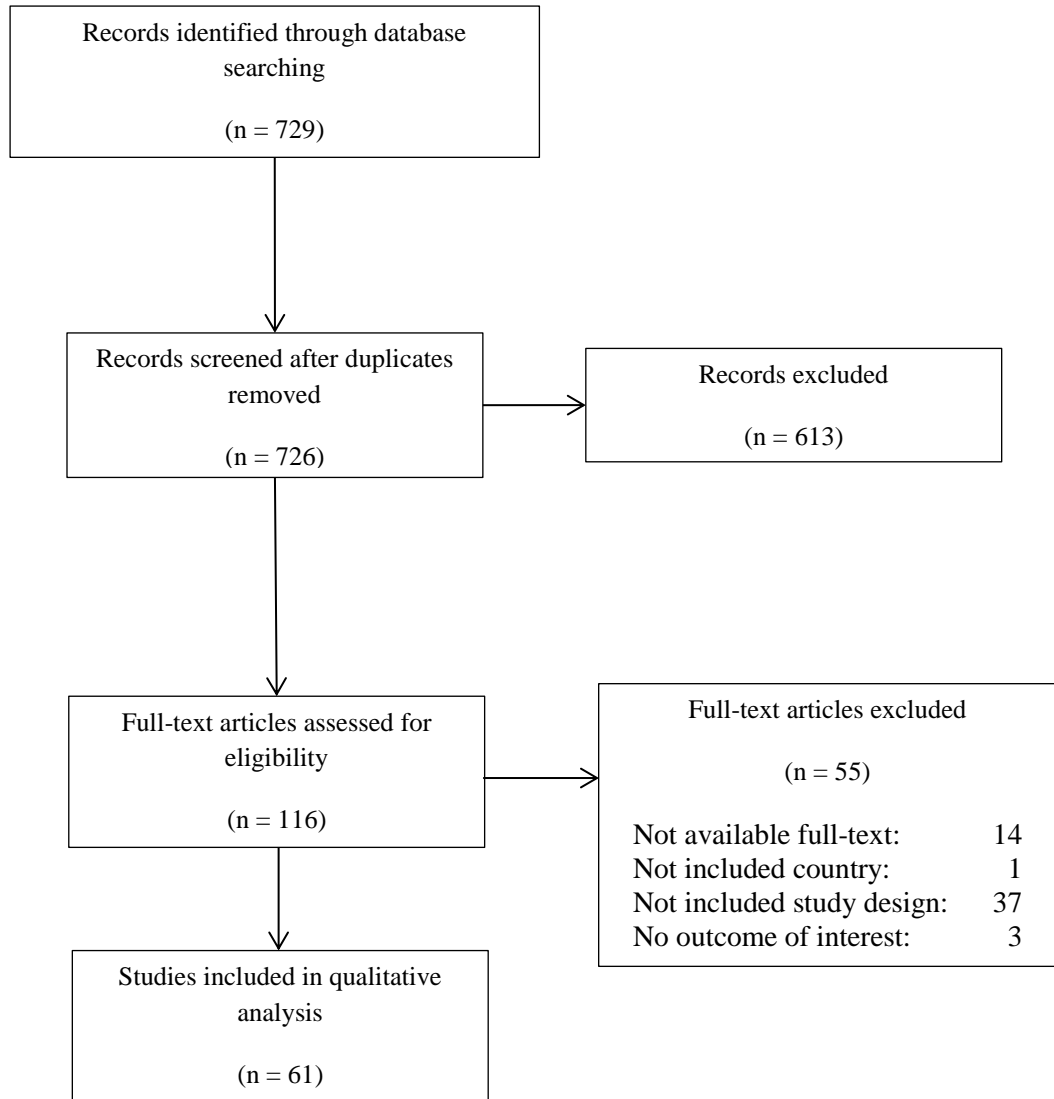
All author contributed equally to the study design, paper review, and data collection. MC realised the literature search, screened citations on title and abstract, data analysis, data interpretation, realised figure and tables, and wrote the first draft of the paper and finalised the writing. AMR and CD conceived the project, reviewed all the pertinent data to check their validity and provided multiple drafts of the paper.

## **Funding**

None to declare

## **Declaration of interests**

We declare no competing interests.



**Figure 1 Study flow chart**



## TABLES

**Table 1: Characteristics of included cohort studies (N=16)**

Author	Year	Outcome	Country	Context	Prescribers	Patients	Sample size	Infection	R O B
Al-Hasan <sup>25</sup>	2018	Volume	USA	Hospital	Not applicable	Adults	280 patients (paired 1:1)	Blood	Low
Barrera <sup>26</sup>	2019	Volume	USA	Primary care	Medicine doctors, Osteopathic medicine doctors, Physician assistants, Nurses Practitioners	Under 25 years old	277 patients	Ear, nose and throat infection	High
Coon <sup>27</sup>	2015	(In)appropriateness	USA	Hospital	Paediatricians, Emergency department physicians	Children	181 patients	Respiratory tract	Low
Elshout <sup>16</sup>	2012	Volume	Netherlands	Primary care	Paediatricians	Children	443 patients	Undifferentiated	High
Gifford <sup>28</sup>	2017	(In)appropriateness	USA	Primary care	Not applicable	Adults	1118 patients	Respiratory tract	Low
Handy <sup>29</sup>	2017	Volume	USA	Primary care	Paediatricians	Children	10414 patients	Respiratory tract	High
Havers <sup>30</sup>	2018	Volume	USA	Hospital	Not applicable	All	14987 patients	Respiratory tract	High
Hebert <sup>31</sup>	2012	Volume	USA	Primary care	General practitioners, Paediatricians	internal Outpatients	29 ID, 18 GP, 22 paediatricians, 28301 patients	Respiratory tract	Low
Ivanovska <sup>32</sup>	2018	Volume	Netherlands	Primary care	General practitioners	Children	13755 children	Ear, nose and throat infection, Respiratory tract	High
Jaggi <sup>33</sup>	2018	Both	USA	Hospital	Not applicable	All	10310 encounters	Skin and soft tissue	High
Milani <sup>34</sup>	2019	(In)appropriateness	USA	Primary care	General practitioners	Not applicable	192 General practitioner	Respiratory tract	High
Rizan <sup>35</sup>	2017	(In)appropriateness	UK	Hospital	Surgeons	Inpatients	200 patients	Undifferentiated	Low
Schmidt <sup>36</sup>	2018	Volume	USA	Primary care	Nurses Practitioners, Assistant physicians, graduate physicians	All	448990 visits which involved 281315 unique patients seen	Respiratory tract	High

							across 246 practices and 898 prescribers		
Schulman <sup>37</sup>	2018	Volume	USA	Hospital	Paediatricians	Children	Not applicable	Undifferentiated	High
Shallcross <sup>38</sup>	2017	Volume	UK	Primary care	General practitioners	Adults	1948390 patients	Undifferentiated	High
White <sup>39</sup>	2019	(In)appropriateness	USA	Primary care	Not applicable	Adults	1063 prescriptions	Undifferentiated	Low

---

ID: Internal doctor; GP: General practitioner; UK: United Kingdom; USA: United States of America

**Table 2: Characteristics of included interventional studies (N=45)**

Author	Year	Design	Outcome	Country	Context	Prescribers	Patients	Sample size	Infection	R O B
Abbara <sup>40</sup>	2018	NCBA	Volume	France	Hospital	Hospital doctors	Adults	5442 patients (Before 1939, After 3503)	Undifferentiated	High
Akenroye <sup>41</sup>	2014	NCITS	Volume	USA	Hospital	Paediatricians, Emergency department physicians, General practitioners, Nurses, Practitioners, Residents	Paediatric	48 paediatricians, 26 General practitioners, 100 Nurses or nurses practitioners, ≈200 residents, 2929 patients	Respiratory tract	High
Butler <sup>42</sup>	2019	RCT	Volume	UK	Primary care	General practitioners	40 years or older with COPD	649 patients randomized (325 CRP guided group and 324 control-group) 86 medical practices	Respiratory tract	High
Charani <sup>43</sup>	2016	NCITS	(In)appropriateness	UK	Hospital	Hospital doctors	Not applicable	Not applicable	Undifferentiated	High
Eilemann <sup>44</sup>	2019	RCT	(In)appropriateness	Germany	Hospital	Paediatricians	Not applicable	39 paediatricians in intervention group 34 paediatricians in control group	Undifferentiated	Low
Ferrat <sup>45</sup>	2016	RCT	Volume	France	Primary care	General practitioners	Outpatients	203 General practitioners	Respiratory tract	Low
Fleet <sup>46</sup>	2014	CBA	Volume	UK	Primary care	Geriatricians	Outpatients	3238 patients (30 nursing homes)	Respiratory tract	Low
Gonzales <sup>47</sup>	2013	RCT	Volume	USA	Primary care	General practitioners	Not applicable	26767 visits	Respiratory tract	Low
Gulliford <sup>18</sup>	2019	RCT	Volume	UK	Primary care	General practitioners	All	79 practices	Respiratory tract	Low
Hallsworth <sup>48</sup>	2016	RCT	Volume	UK	Primary care	General practitioners	Outpatients	1579 practices	Undifferentiated	Low
Hansen <sup>49</sup>	2018	NCBA	Volume	USA	Hospital	Hospital doctors	Adults	8106 patients pre-intervention 8464 patients post-intervention	Respiratory tract	Low
Høgl <sup>50</sup>	2016	NCITS	(In)appropriateness	Norway	Hospital	Hospital doctors	Inpatients	408 patients	Respiratory tract	Low
Huang <sup>51</sup>	2018	RCT	Volume	USA	Hospital	Not applicable	Adults	1656 patients	Respiratory tract	Low
Irfan <sup>52</sup>	2015	CITS	(In)appropriateness	Canada	Hospital	Internal doctors	Inpatients	160 inpatients	Urinary tract	High
Jenkins <sup>53</sup>	2013	RCT	Volume	USA	Primary care	General practitioners	Not applicable	8 clinics	Respiratory tract	High
Lamb <sup>54</sup>	2017	NCITS	Volume	USA	Hospital	Not applicable	All	Not applicable	Digestive	High
Langford <sup>55</sup>	2019	NCITS	Volume	Canada	Hospital	Hospital doctors	Adults	Not applicable	Undifferentiated	High
Lee <sup>56</sup>	2018	NCBA	Volume	Canada	Hospital	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Undifferentiated	High
Légaré <sup>57</sup>	2012	RCT	Volume	Canada	Hospital	Not applicable	Inpatients	708 patients, 520 prescribers	Respiratory tract	Low
Lemiengre <sup>58</sup>	2018	RCT	Volume	Belgium	Primary care	General practitioners	Children 1month	1466 episodes	Undifferentiated	High

Author	Year	Design	Setting	Country	Primary care	Providers	Setting	Patients	Intervention	Outcomes	Quality
Litvin <sup>59</sup>	2012	NCITS	Both	USA	Primary care	General practitioners, Nurses, Assistant Doctors	Outpatients	27 General Practitioners, 6 Nurses Practitioners, 6 Assistant Doctors (9 practices)	to 16-year olds	Respiratory tract	Low
Mainous <sup>60</sup>	2012	CITS	Both	USA	Primary care	General practitioners, Nurses, Assistant Doctors	Outpatients	70 practices		Respiratory tract	High
Malmgren <sup>61</sup>	2019	NCBA	(In)appropriateness	Sweden	Hospital	Paediatricians	Not applicable	11 practices		Ear, nose and throat infection	High
Meeker <sup>62</sup>	2014	RCT	(In)appropriateness	USA	Primary care	General practitioners, Nurses Practitioners	Outpatients	11 General practitioners, 3 Nurses Practitioners, 954 patients		Respiratory tract	High
Meeker <sup>63</sup>	2016	RCT	(In)appropriateness	USA	Primary care	General practitioners	Outpatients	248 General practitioners (70% participation), 31712 visits		Respiratory tract	High
Molina <sup>64</sup>	2017	NCITS	Both	Spain	Hospital	All	Adults inpatient	Not applicable		Undifferentiated	Low
Nitsch-Osuch <sup>65</sup>	2018	NCITS	Both	Poland	Hospital	Hospital doctors	Not applicable	Not applicable		Undifferentiated	High
Nzegwu <sup>66</sup>	2017	NCITS	Volume	USA	Hospital	Paediatricians	Paediatric	Not applicable		Undifferentiated	High
Pagels <sup>67</sup>	2019	NCBA	Volume	USA	Primary care	Emergency department physicians, Urgent care physicians, Ambulatory care physicians	Adults	171546 adults		Respiratory tract	Low
Parikh <sup>68</sup>	2014	NCITS	Volume	USA	Hospital	Paediatricians	Paediatric	130262 patients		Respiratory tract	High
Pasay <sup>69</sup>	2019	CBA	Volume	Canada	Nursing homes	Not applicable	Geriatric	42 nursing homes		Urinary tract	Low
Roger <sup>70</sup>	2017	NCITS	Both	France	Hospital	Not applicable	Inpatients	>12000 visits		Undifferentiated	High
Sloane <sup>71</sup>	2014	NCBA	Both	USA	Nursing Home	General practitioners	Geriatric	4 nursing homes		Urinary tract, respiratory tract, skin	High
Smith <sup>72</sup>	2012	NCITS	Volume	USA	Hospital	Paediatricians	Paediatric	1246 patients		Respiratory tract	High
Smoke <sup>73</sup>	2019	NCITS	Volume	USA	Hospital	Not applicable	Not applicable	473352 patient-days pre-intervention versus 471888 patient-days post-intervention		Undifferentiated	High
Strykowski <sup>74</sup>	2015	CBA	Volume	Spain	Primary care	General practitioners	Outpatients	339 practices		Respiratory tract	Low
Tedeschi <sup>75</sup>	2017	NCBA	Volume	Italy	Hospital	Not applicable	Inpatients	2601 admissions		Digestive	High

Thom <sup>76</sup>	2019	NCBA	Volume	USA	Hospital	Not applicable	All	1541 patients before 1929 patients after	Undifferentiated	High
Trinh <sup>77</sup>	2020	NCBA	Volume	France	Primary care	All	Children	123 million paediatric prescriptions	Undifferentiated	High
Turner <sup>78</sup>	2017	CITS	Volume	USA	Hospital	Paediatricians	Paediatric	20099 admissions	Undifferentiated	High
Vellinga <sup>79</sup>	2016	RCT	(In)appropriateness	Ireland	Primary care	General practitioners	Outpatients	30 practices, 3314 patients	Urinary tract	Low
Vervloet <sup>80</sup>	2015	RCT	Volume	Netherlands	Primary care	General practitioners	Outpatients	77 General practitioner	Respiratory tract	High
Walker <sup>81</sup>	2019	NCITS	Volume	UK	Primary care	Not applicable	All	Not applicable	Undifferentiated	High
Yadav <sup>82</sup>	2019	RCT	Volume	USA	Hospital	Hospital doctors	Not applicable	177 prescribers	Respiratory tract	High
Zimmerman <sup>83</sup>	2014	CBA	Volume	USA	Nursing Home	General practitioners	Geriatric	12 nursing homes	Respiratory tract	Low

CBA: controlled before after study; CITS: controlled interrupted time-series study; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CRP: C-reactive protein; NCBA: non-controlled before after study; NCITS: non-controlled interrupted time-series study; RCT: randomised control trial; UK: United-Kingdom; USA: United State of America.

**Table 3: Summary of the results of included cohort studies**

Factor categories	Factors		Outcome	Result	
<b>Prescriber</b>					
Qualification skills	andType of prescriber	Barrera 2019 <sup>26</sup>	% of antibiotic prescriptions	Nurse practitioner 99.2% <i>versus</i> medical doctor 92.9%, Osteopathic Medicine doctor 75.0%, Physician assistant 68.7%, p<0.01	
		Jaggi 2018 <sup>33</sup>	% of long duration antibiotic	Nurse practitioner OR 0.64, Physician assistant OR 0.37 <i>versus</i> Paediatrician (reference) p<0.0001	
			% of non-first-line choice	Nurse practitioner OR 1.82, Physician assistant OR 2.81 <i>versus</i> Paediatrician (reference) p<0.0001	
		Schmidt 2018 <sup>36</sup>	% of antibiotic prescribing	Advanced practice practitioner <i>versus</i> Physician (reference) NS	
	Medical specialty	Coon 2015 <sup>27</sup>	% of prescribing discordance	Emergency department physician <i>versus</i> Paediatric hospitalist (agreement 9 % <i>versus</i> 73%; disagreement 16% <i>versus</i> 2%) p<0.001	
		Jaggi 2018 <sup>33</sup>	% of long duration antibiotic	Non-paediatrician (Emergency medicine OR 0.37, Family medicine OR 0.43, Other OR 0.33) <i>versus</i> Paediatrician (reference) p<0.0001	
			% of non-first-line choice	Non-paediatrician (Emergency medicine OR 3.14, Family medicine OR 2.77, Other OR 2.34) <i>versus</i> Paediatrician (reference) p<0.0001	
		Experience	Hebert 2012 <sup>31</sup>	% of antibiotic prescribing	Time since graduation NS
			Handy 2017 <sup>29</sup>	% of antibiotic prescriptions	Experienced prescriber: Macrolide <i>versus</i> Amoxicillin OR 0.75 95%CI [0.65;0.85] / Broad spectrum <i>versus</i> Amoxicillin OR 1.23 95%CI [1.02,1.48]
		Exercise conditions	Practice type	Schmidt 2018 <sup>36</sup>	% of antibiotic prescribing
White 2019 <sup>39</sup>	% of unnecessary antibiotic			Emergency room 21% <i>versus</i> clinic 79% p<0.0001	
Practice location	Schmidt 2018 <sup>36</sup>		% of antibiotic prescribing	Practice in metropolitan service area NS	
	Handy 2017 <sup>29</sup>		% of antibiotic prescriptions	Suburban practice: Macrolide <i>versus</i> Amoxicillin NS; Broad spectrum <i>versus</i> Amoxicillin OR 7.5 95%CI [4.16,13.55]	
Physical factors	Age	Schmidt 2018 <sup>36</sup>	% of antibiotic prescribing	31-40 years IRR 2.97; 41-50 years IRR 3.61; 51-60 years IRR 4.21; >60 years IRR 2.96 <i>versus</i> ≤ 30 years (reference) p<0.001	

Patient				
Conditions	Previous antibiotic exposure	Handy 2017 <sup>29</sup>	% of antibiotic prescriptions	Macrolide <i>versus</i> Amoxicillin OR 1.79 95% CI [1.56;2.04] Broad spectrum <i>versus</i> Amoxicillin OR 3.31 95%CI [2.83;3.86]
	Diagnostic	Jaggi 2018 <sup>33</sup>	% of long duration antibiotic % of non-first-line choice	Presumed animal bite OR 0.41 p=0.0005; Impetigo/folliculitis NS; Cellulitis/abscess NS Presumed animal bite NS; Impetigo/folliculitis NS; Cellulitis/abscess NS
Symptoms		Schmidt 2018 <sup>36</sup>	% of antibiotic prescribing	Upper respiratory infection (reference); Bronchitis IRR 3.31 p<0.001; Bronchiolitis IRR 1.38 p<0.001; non-suppurative otitis media IRR 2.12 p<0.001
		Barrera 2019 <sup>26</sup>	% of antibiotic prescriptions	NS
		Elshout 2012 <sup>16</sup>	% of antibiotic prescriptions	Fever NS; decreased urine production OR 2.00 p=0.01; tachypnea NS; ill appearance OR 3.26 p=0.01; earache OR 2.59 p=0.04; signs of throat infection OR 2.37 p<0.01; runny nose NS
		Handy 2017 <sup>29</sup>	% of antibiotic prescriptions	Fever: Macrolide <i>versus</i> Amoxicillin OR 0.44 95%CI [0.37,0.53] Broad spectrum <i>versus</i> Amoxicillin NS
		Havers 2018 <sup>30</sup>	% of antibiotic prescriptions	Duration: 3-4 days <i>versus</i> ≤2 OR 1.22 95%CI [1.06;1.41]; 5-7 days <i>versus</i> ≤2 OR 1.31 95%CI [1.12;1.52] Bronchitis OR 4.41 95%CI [3.82;5.80]; viral upper respiratory tract infection NS; allergy or asthma NS; influenza OR 0.32 95%CI [0.25;0.42]; laboratory-confirmed influenza OR 0.62 95%CI [0.54;0.71]; fever OR 1.12 95%CI 1.01;1.24]
		Hebert 2012 <sup>31</sup>	% of antibiotic prescribing	Chest complaint 60.2% p<0.001, Ear complaint 64% p < 0.001, Eye complaint NS, Flu-like symptoms 44.1% p < 0.001, Nose complaint 51.1 % p < 0.001, Headache 43.7% p = 0.007, Temperature > 37.8° 45.3% p = 0.005, Nose complaint 51.1 % p < 0.001, Pharynx complaint 47.6% p < 0.001, rash NS
		Al-Hasan 2018 <sup>25</sup>	% of antibiotic use	Blood stream infection score OR 1.19 p<0.001
Comorbidity		Handy 2017 <sup>29</sup>	% of antibiotic prescriptions	Asthma: Macrolide <i>versus</i> Amoxicillin OR 1.15 95%CI [1.04;1.28]; Broad spectrum <i>versus</i> Amoxicillin NS
		Hebert 2012 <sup>31</sup>	% of antibiotic prescribing	BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> 56.4% p=0.008, Asthma 48% p=0.012, Cancer NS, COPD 63.1% p<0.001, Diabetes NS, Smoking NS
		Shallcross 2017 <sup>38</sup>	% of antibiotic prescribing	Asthma IPP 1.64 95%CI [1.63;1.64]; coronary artery disease IRR 1.47 95%CI [1.46;1.48]; chronic kidney disease IRR 1.34 95%CI [1.32;1.35]; COPD IRR 3.01 95%CI [2.98;3.04];

diabetes IRR 1.47 95%CI [1.46;1.48]; heart failure IRR 1.69 95%CI [1.66;1.72]; obesity IRR 1.37 95%CI [1.35;1.39]; peripheral arterial disease IRR 1.53 95%CI [1.50;1.55]; stroke IRR 1.37 95%CI [1.35;1.39], smoker IRR 1.13 95%CI [1.12;1.13]

Allergy to an antibiotic	Al-Hasan 2018 <sup>25</sup>	% of antibiotic use	OR 3.98, p<0.001
Own primary care physician	Barrera 2019 <sup>26</sup>	% of antibiotic prescriptions	Not seen by PCP (94.4%) <i>versus</i> Seen by PCP (85.8%) p=0.011
	Hebert 2012 <sup>31</sup>	% of antibiotic prescribing	NS
Abnormal clinical exam	Handy 2017 <sup>29</sup>	% of antibiotic prescriptions	Respiratory exam: Macrolide <i>versus</i> Amoxicillin: OR 0.80 95%CI [0.66;0.97]
			Broad spectrum <i>versus</i> Amoxicillin NS

Social factors	Concerned parents	Elshout 2012 <sup>16</sup>	% of antibiotic prescriptions	OR 2.02 p=0.03
	County of residence	Jaggi 2018 <sup>33</sup>	% of long duration antibiotic	Rural OR 0.71 p=0.0002; High poverty OR 1.45 p<0.0001
			% of non-first-line choice	Rural OR 1.73 p<0.0001; High poverty NS
	Insurance status	Barrera 2019 <sup>26</sup>	% of antibiotic prescriptions	NS
		Handy 2017 <sup>29</sup>	% of antibiotic prescriptions	Macrolide <i>versus</i> Amoxicillin OR 1.47 95%CI 1.28, 1.70; Broad spectrum <i>versus</i> Amoxicillin OR 1.42 95%CI 1.18, 1.71
			Schmidt 2018 <sup>36</sup>	% of antibiotic prescribing

Physical factors	Age	Barrera 2019 <sup>26</sup>	% of antibiotic prescriptions	Age ≤ 12 years (67.4%) <i>versus</i> >12 years (32.6%) p<0.01
		Elshout 2012 <sup>16</sup>	% of antibiotic prescriptions	3-6 months <i>versus</i> >12 months OR 0.17 p=0.03; 6-12 months <i>versus</i> >12 months NS
		Handy 2017 <sup>29</sup>	% of antibiotic prescriptions	Age ≥ 5 years: Macrolide <i>versus</i> Amoxicillin OR 6.18 95%CI [5.53;6.91]; Broad spectrum <i>versus</i> Amoxicillin OR 1.27 95%CI [1.10;1.46]
		Havers 2018 <sup>30</sup>	% of antibiotic prescriptions	Reference=18-49 years; <5 years <i>versus</i> reference OR 0.45 95%CI [0.36;0.55]; 5-17 years <i>versus</i> reference OR 0.70 95%CI [0.58;0.83]; 50-64 years <i>versus</i> reference OR 1.39 95%CI [1.18;1.64]; 65-79 years <i>versus</i> reference OR 1.51 95%CI [1.24;1.83]; ≥80 years <i>versus</i> reference OR 2.21 95%CI [1.53;2.94]



	<b>Hebert 2012</b> <sup>31</sup>	% of antibiotic prescribing	<3 years 40.3% <i>versus</i> > 69 years 53.5% p<0.001; other NS
	Ivanovska 2018	% of first-choice antibiotic prescribing	0-4 years children <i>versus</i> 5-11 years and 11-17 years: acute otitis media 88% <i>versus</i> 83.2% and 81.8% p=0.001; pneumonia 74.7% <i>versus</i> 57.2% and 53.8% p<0.001 11-17 years <i>versus</i> 0-4 years and 5-11 years children: tonsillitis 67.8% <i>versus</i> 33.1% and 45.9% Sinusitis and Strep throat NS
	Jaggi 2018	% of long duration antibiotic	≥ 6 years OR 0.67 <i>versus</i> 0-2 years (reference) p<0.0001; 3-5 <i>versus</i> 0-2 NS
		% of non-first-line choice	≥ 6 years OR 1.66 <i>versus</i> 0-2 years (reference) p<0.0001; 3-5 <i>versus</i> 0-2 NS
	Schmidt 2018	% of antibiotic prescribing	Reference 0-2 years; 3-9 years IRR 1.25 p<0.001; 10-19 years IRR 1.31 p<0.001
Gender	Barrera 2019	% of antibiotic prescriptions	NS
	Handy 2017	% of antibiotic prescriptions	NS
	Havers 2018	% of antibiotic prescriptions	NS
	Schmidt 2018	% of antibiotic prescribing I	NS

---

In **bold**, low-risk of bias cohort studies

**Table 4: Summary of factors associated with the use of antibiotics, identified in cohort studies**

Factor categories	Identified factors by type of outcome	
	Volume of antibiotics	Appropriateness
<b>Prescriber</b>		
Qualification and skills	Experience	Experience
	Type of prescriber	<b>Medical specialty</b> Type of prescriber
Exercise conditions	Practice location	<b>Practice type</b>
	Practice type	
<b>Patient</b>		
Conditions	Abnormal clinical exam	
	<b>Allergy to an antibiotic</b>	
	<b>Comorbidity</b>	
	Diagnostic	
	Own primary care physician	
	Previous antibiotic exposure	
Personality and social factors	<b>Symptoms</b>	
	Concerned parents	County of residence
Physical factors	County of residence	
	<b>Age</b>	Age

In **bold**, factor identified through at least one low-risk of bias cohort study

**Table 5: Description of interventions assessed in interventional studies (N=45)**

Author	Year	Design	Intervention
Abbara <sup>40</sup>	2018	NCBA	Establishment of local <b>guidelines</b> for the use of antibiotics + a <b>weekly meeting</b> to review the diagnosis and antimicrobial strategy for all patients + additional <b>bedside advice</b> for some patients.
Akenroye <sup>41</sup>	2014	NCITS	<b>Guidelines</b> introduction, discussion and diffusion to prescribers + <b>algorithm</b> + monthly <b>monitoring of performance</b> + annual <b>individual feedback</b> from the Division Chief + individual physicians' <b>peer comparison</b> + <b>pocket pamphlet</b> + <b>posters of performance</b> in the conference room + <b>one-on-one discussions</b> with prescribers.
Butler <sup>42</sup>	2019	RCT	<b>CRP point-of-care test</b> at the initial consultation and at any further consultations for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease
Charani <sup>43</sup>	2016	NCITS	<b>Antibiotic prescribing policy smartphone application</b> introduction and implementation by teaching, e-mails, intranet homepage and newsletter.
Eilermann <sup>44</sup>	2019	RCT	<b>Expert benchmark</b>
Ferrat <sup>45</sup>	2016	RCT	Evidence-based guidelines (EBG) group: 14-hour <b>educational seminar</b> Evidence-based guidelines and problem solving (EBG-PS) group: EBG group intervention + 7-hour <b>problem solving seminar</b>
Fleet <sup>46</sup>	2014	CBA	Resident Antimicrobial Management Plan (RAMP): antimicrobial stewardship <b>pre-printed form</b> completed by nursing staff for all residents newly prescribed antimicrobial treatment and <b>review at 48-72 hours</b>
Gonzales <sup>47</sup>	2013	RCT	Printed Decision Support (PDS) arm: patient <b>educational brochures</b> provided by triage nurses to patients with cough illness+ poster of <b>algorithm decision support</b> placed in examination rooms  Computer-assisted Decision Support (CDS) arm: best practice electronic alert prompting the nurse to provide the <b>educational brochure to the patient</b> to read before being evaluated by the clinician when the nurse enters cough as chief symptom in the electronic health record system + <b>algorithm programmed into the health system's</b> electronic health record system
Gulliford <sup>18</sup>	2019	RCT	<b>Training</b> webinar + <b>monthly prescribing reports</b> + <b>decision support tools</b>
Hallsworth <sup>48</sup>	2016	RCT	<b>Feedback on practice:</b> a letter from the Chief Medical Officer sent to general practitioners stating that the practice was prescribing antibiotics at a higher rate than 80% of practices in same Local Area. Patient <b>leaflets and posters</b> "Treating your infection".
Hansen <sup>49</sup>	2018	NCBA	Real-time <b>best practice alert</b> implemented in the electronic medical record <b>to notify the prescriber of the choosing wisely recommendation</b> when prescribing an antibiotic for a patient diagnosed with acute rhinosinusitis during that visit
Høgli <sup>50</sup>	2016	NCITS	<b>Audit</b> pre and post-feedback + <b>feedback</b> sessions (presentation of the project, of clinical practice guidelines and audit results)
Huang <sup>51</sup>	2018	RCT	Measure and report of the <b>Procalcitonin assay</b>

Irfan <sup>52</sup>	2015	CITS	15-minute <b>educational sessions</b> for the medical residents + <b>urinary tract infection treatment algorithm</b> emphasizing non-treatment for asymptomatic bacteriuria + verbal <b>feedback</b> on patients that had been identified as being inappropriately managed  The <b>microbiology lab</b> added a <b>message</b> to all broadcasted positive urine culture indicating that antibiotic treatment is only indicated for symptomatic patients.
Jenkins <sup>53</sup>	2013	RCT	Clinical pathways (1-page <b>decision support algorithm</b> ) for 8 common adult and paediatric outpatient infections + peer champion to advocate for use of the clinical pathways + <b>patient educational campaign</b> .
Lamb <sup>54</sup>	2017	NCITS	<b>Restriction order sets</b> implemented in the existing computerised physician order entry
Langford <sup>55</sup>	2019	NCITS	Prospective <b>audit and feedback</b>
Lee <sup>56</sup>	2018	NCBA	Prospective <b>audit and feedback</b>
Légaré <sup>57</sup>	2012	RCT	2-hour <b>online tutorial</b> (key components of the clinical decision-making process about antibiotic treatment for acute respiratory infections in primary care) + 2-hour on-site <b>interactive workshop</b> .
Lemiengre <sup>58</sup>	2018	RCT	Arm 1: <b>Point-of-care CRP test</b> Arm 2: Brief intervention to elicit <b>parental concern</b> combined with <b>advice</b> Arm 3: <b>Point-of-care CRP test</b> + brief intervention to elicit <b>parental concern</b> combined with <b>advice</b>
Litvin <sup>59</sup>	2012	NCITS	<b>Clinical decision support system</b> + quarterly <b>audit and feedback</b> .
Mainous <sup>60</sup>	2012	CITS	<b>Clinical decision support system</b> + quarterly <b>audit and feedback</b> .
Malmgren <sup>61</sup>	2019	NCBA	<b>Educational sessions</b> + <b>treatment flow chart</b> displayed at the physician workstation and e-mailed + <b>individual feedback</b> + reward
Meeker <sup>62</sup>	2014	RCT	A poster-sized <b>commitment letters</b> featuring clinician photograph and signature and stating his commitment to avoid inappropriate antibiotic prescribing for ARIs displayed in examination rooms for 12 weeks.
Meeker <sup>63</sup>	2016	RCT	<b>Suggested alternatives</b> presenting electronic order sets suggesting non-antibiotic treatments + <b>Accountable justification</b> prompting clinicians to enter free-text justifications for prescribing antibiotics into patients' electronic health records + <b>Peer comparison</b> by emails to clinicians that compare their antibiotic prescribing rates with those of "top performers" (lowest inappropriate prescribing rates).
Molina <sup>64</sup>	2017	NCITS	Update, publication and diffusion of <b>local guidelines</b> + monthly <b>educational meetings</b> + quarterly <b>feedback</b> by department + <b>yearly information</b> on the incidence of bacterial resistance reported to all departments + <b>yearly clinical sessions</b> to analyse the specific results of the program in each unit
Nitsch-Osuch <sup>65</sup>	2018	NCITS	<b>Hospital antibiotic list</b> : first line antibiotics; controlled antibiotics (prescribed by all physicians, but a continuation of therapy required a permission from the head physician) and restricted antibiotics (prescribed with written permission of the Infection Control team)
Nzegwu <sup>66</sup>	2017	NCITS	<b>Educational session</b> about principles and strategies of antibiotic stewardship + <b>Clinical guidelines</b> + <b>Audit and feedback</b>

Pagels <sup>67</sup>	2019	NCBA	Implementation of a “ <b>Best Practice Advisory</b> ” (BPA) in electronic health record including an algorithm for bronchitis treatment + <b>Online optional educational session</b> (evidence-based recommendations for the care of adults with bronchitis, patient counselling tips and resources, explanation of BPA)
Parikh <sup>68</sup>	2014	NCITS	<b>Guidelines</b> for bronchiolitis management publication by the American Academy of Paediatrics
Pasay <sup>69</sup>	2019	CBA	<b>A clinical decision-making tool + checklist + face-to-face educational sessions</b>
Roger <sup>70</sup>	2017	NCITS	Use of a <b>medical table</b>
Sloane <sup>71</sup>	2014	NCBA	<b>Prescriber education</b> (5-module Internet-based training program + 1-page practice briefs summarizing guidelines on infection treatment and control); Medical Care referral Form (MCRF): <b>standardized form</b> to record and communicate information about acute medical problems; <b>Staff training</b> and quality improvement: information session (1-time 30-minute session for all AL community staff); in-service training (45-minute session focused on completion of the MCRF and included case studies demonstrating its use) and nurse-specific training (signs and symptoms of infection and nursing-specific interventions to provide symptom management when an antibiotic is not indicated); <b>Family and patient education</b> : informational brochure that described the quality improvement program and highlighted the risks of antibiotic overuse.
Smith <sup>72</sup>	2012	NCITS	Formation of an <b>antimicrobial stewardship task force</b> (ASTF)+ release of local <b>guidelines</b>
Smoke <sup>73</sup>	2019	NCITS	<b>Selective antibacterial susceptibility reporting</b>
Strykowski <sup>74</sup>	2015	CBA	Full-intervention group: <b>individual feedback on results from the first registration + discussion of clinical guidelines + training courses</b> on appropriate use of antibiotics for respiratory tract infections + patient <b>brochures and posters</b> for waiting rooms + workshops on the use of <b>CRP rapid test + CRP rapid test access</b> in the offices for the second registration.  Partial-intervention group: the above Full-intervention group interventions except for the workshops on CRP rapid test and access to the test.
Tedeschi <sup>75</sup>	2017	NCBA	<b>Bedside dedicated infectious diseases consultation</b> activity + regular 6-monthly <b>revisions of internal protocol</b> for antibiotic prophylaxis + <b>educational sessions</b> .
Thom <sup>76</sup>	2019	NCBA	<b>Antibiotic time-out (ATO)</b> on antibiotic days 3-5 during rounds in each unit including completion of an ATO paper tool (current antibiotic, indication, clinical assessment and plan for change)
Trinh <sup>77</sup>	2020	NCBA	<b>Guidelines</b> release
Turner <sup>78</sup>	2017	CITS	Prospective <b>audit and feedback</b>
Vellinga <sup>79</sup>	2016	RCT	Arm A : coding <b>workshop</b> + information on national guidelines for antimicrobial prescribing + first practice <b>audit report</b> discussion + a reminder outlining the guidelines whenever an urinary tract infection is coded + <b>monthly audit</b> of antimicrobial prescribing for urinary tract infection + <b>patient multimedia application</b> (a game for children and an infomercial for adults addressing antimicrobial awareness) in the physicians’ offices.  Arm B : Arm A intervention + <b>additional evidence to support delaying antimicrobial prescriptions</b> for suspected urinary tract infection + a <b>reminder</b> urging the physician to consider delayed prescribing

Vervloet <sup>80</sup>	2015	RCT	<p><b>Electronic Prescription System suggestions:</b> first, “no prescription” + advice to give the patient when a respiratory tract infection is diagnosed; next, if the physician still wishes to prescribe an antibiotic, “delayed prescription” with information about for which patients in which situations it’s feasible; after if the physician still wishes to prescribe an antibiotic, he could prescribe a “normal prescription”</p> <p><b>PharmacoTherapy Audit Meetings (PTAM)</b> on acute cough and rhinosinusitis (treatment guidelines, communication skills training, feedback figures on their antibiotic prescribing behaviour discussion)</p> <p><b>Feedback</b> on antibiotic prescribing 3-month later PTAM</p>
Walker <sup>81</sup>	2019	NCITS	Publication of the <b>national antimicrobial resistance strategy</b>
Yadav <sup>82</sup>	2019	RCT	<p>Adapted intervention: <b>Prescriber education</b> (educational presentations, electronic reminders of acute respiratory infection guidelines, brochure) + <b>Patient education</b> (poster in waiting room, discharge handouts) + <b>physician champion + departmental feedback</b></p> <p>Enhanced intervention: <b>Prescriber education</b> (educational presentations, electronic reminders of acute respiratory infection guidelines, brochure) + <b>Patient education</b> (poster in waiting room, discharge handouts) + <b>Prescriber commitment + physician champion + departmental feedback + monthly peer comparison</b></p>
Zimmerman <sup>83</sup>	2014	CBA	Prescribers <b>training</b> related to prescribing guidelines and common situations where systemic antibiotics are generally not recommended + nursing home <b>residents/families’ brochure</b> related to antibiotics prescribing and the quality improvement program + monthly <b>feedback</b> on prescribing

Abbreviations: ASTF: antimicrobial stewardship task force ;ATO: antibiotic time-out; CBA: controlled before after study; CDS: computer-assisted decision support; CITS: controlled interrupted time-series study; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CRP: C-reactive protein; EBG: Evidence-based guidelines ; EBG-PS: Evidence-based guidelines and problem solving; NCBA: non-controlled before after study; NCITS: non-controlled interrupted time-series study; PDS: printed decision support; PTAM: PharmacoTherapy Audit Meetings ; RAMP: Resident Antimicrobial Management Plan ; RCT: randomised control trial.

In **bold**, component of interest within interventions.

**Table 6: Summary of the results of interventional studies (N=45)**

Factor categories	Factors	Study	Outcome	Result
<b>Prescriber</b>				
Motivation	Commitment	Meeker 2014 <sup>62</sup>	% of inappropriate antibiotic prescription	-19.7% p=0.02
		Yadav 2019 <sup>82</sup>	% of individual antibiotic prescribing	Significant reduction in rate of antibiotic prescribing during intervention period OR 0.67 95%CI [0.54;0.82] No significant difference between "adapted" and "enhanced" interventions
<b>Organisation</b>				
Communication	Patient/family education	<b>Gonzales 2013</b> <sup>47</sup>	% antibiotic prescriptions	Printed decision support arm <i>versus</i> control, p<0.03. computer-assisted decision support arm <i>versus</i> control, p<0.01
		<b>Hallsworth 2016</b> <sup>48</sup>	% antibiotic prescriptions	Intervention 126.98‰ <i>versus</i> control 131.25‰ IRR 0.967 p<0.0001
		Jenkins 2013 <sup>53</sup>	% of antibiotic prescriptions	Intervention group: antibiotic prescriptions for ARIs: 42.7% to 37.9% p < 0.0001; broad-spectrum antibiotics: 26.4% to 22.6% p < 0.0001. Control NS
		Lemiengre 2018 <sup>58</sup>	% of antibiotics immediately prescribed % of all antibiotics prescribed including delayed prescriptions	Parent education: significant increase in immediate antibiotics prescribed OR 2.04 95%CI [1.19;3.50] and in total antibiotics OR 1.95 95%CI [1.11;3.42]
		Sloane 2014 <sup>71</sup>	% of antibiotic prescribing % of inappropriate antibiotic treatments	Antibiotic prescribing: NS Antibiotic prescribing for urinary infections: NS Antibiotic prescribing for respiratory infections: NS Antibiotic prescribing for skin infection: 0.23 to 0.57 prescriptions per 1000 residents-days, p=0.004 Inappropriate prescribing: NS
		<b>Strykowski 2015</b> <sup>74</sup>	% of antibiotic prescribing	GPs exposed to the full intervention significantly reduced antibiotic prescribing OR 0.46 95%CI [0.31;0.68]
		<b>Vellinga 2016</b> <sup>79</sup>	% of first line recommended antibiotic treatment	Multimedia application NS
		Yadav 2019 <sup>82</sup>	% of individual antibiotic prescribing	Significant reduction in rate of antibiotic during intervention period OR 0.67 95%CI [0.54;0.82] Evidence-based guidelines and problem solving between "adapted" and "enhanced" interventions
		<b>Zimmerman 2014</b> <sup>83</sup>	% of antibiotic prescribing	Total: Pooled difference-in-differences -2.75 prescriptions/1000 resident-days, p=0.05 By indication: respiratory infection OR 0.71 95%CI [0.56;0.90]; urinary tract infection NS; skin and soft tissue infection NS

Team communication	Peer champion	Jenkins 2013 <sup>53</sup>	% of antibiotic prescriptions	Intervention group: antibiotic prescriptions for ARIs: 42.7% to 37.9% p < 0.0001; broad-spectrum antibiotics: 26.4% to 22.6% p < 0.0001. Control NS
		Yadav 2019 <sup>82</sup>	% of individual antibiotic prescribing	Significant reduction in rate of antibiotic during intervention period OR 0.67 95%CI [0.54;0.82] Difference not significant between "adapted" and "enhanced" interventions
	Peer comparison	Eilermann 2019 <sup>44</sup>	Length of antibiotic therapies	Significant reduction of 10% in the length of antibiotic therapies after expert feedback.
			Appropriateness of the length of therapies	Significant reduction in absolute deviation of the paediatrician's decisions from length of therapies recommended by experts. Shorter therapies duration and less deviation in experienced paediatricians.
	Standard form	Meeker 2016 <sup>63</sup>	% of inappropriate antibiotic prescriptions	Difference in difference Intervention <i>versus</i> Control -5.2% p<0.001
			Yadav 2019 <sup>82</sup>	% of individual antibiotic prescribing
		Fleet 2014 <sup>46</sup>	% antibiotic prescriptions	Rate of antibiotic prescription NS.
			Total consumption of antibiotics	Absolute difference intervention group <i>versus</i> control: -3.25 DDD per 1000 resident-days; p=0.02
		Sloane 2014 <sup>71</sup>	% of antibiotic prescribing % of inappropriate antibiotic treatments	Antibiotic prescribing: NS; Antibiotic prescribing for urinary infections: NS Antibiotic prescribing for respiratory infections: NS; Antibiotic prescribing for skin infection: 0.23 to 0.57 prescriptions per 1000 residents-days, p=0.004 Inappropriate prescribing: NS
	Tasks	Available clinical decision system	Gonzales 2013 <sup>47</sup>	% antibiotic prescriptions
Gulliford 2019 <sup>18</sup>			% of antibiotic prescribing for RTI per 1000 patient years over 12-month intervention period	Global: OR 0.88 95%CI [0.78;0.99] 15-84 years old: OR 0.84 95%CI [0.75;0.95]
Jenkins 2013 <sup>53</sup>			% of antibiotic prescriptions	Intervention group: antibiotic prescriptions for ARIs: 42.7% to 37.9% p < 0.0001; broad-spectrum antibiotics: 26.4% to 22.6% p < 0.0001. Control NS
Litvin 2012 <sup>59</sup>			% of inappropriate antibiotic use	Inappropriate antibiotic use: NS
			% of inappropriate broad-spectrum antibiotic use	Broad spectrum antibiotic inappropriate use: Adults: estimate change -16.30 95%CI [-24.81;-7.79] Children: estimate change -16.30 95%CI [-23.39;-9.31]
Mainous 2013 <sup>60</sup>			% of inappropriate antibiotic prescriptions % of broad-spectrum antibiotics	Inappropriate antibiotic prescription: Intervention group -0.6 <i>versus</i> Control +4.2 p = 0.03 Adults; NS Children.



			Broad-spectrum antibiotics: Intervention group -16.6 <i>versus</i> Control +1.2 p<0.0001 Adults; Intervention group -19.7 <i>versus</i> Control +0.9 p<0.0001 Children
	Malmgren 2019 <sup>61</sup>	Adherence to guidelines	Acute otitis media: significant increase in adherence to watchful waiting (26.7% <i>versus</i> 57.5%, p<0.007) Acute tonsillitis: significant increase in decision to treat with antibiotics (33.9% <i>versus</i> 64.4%, p<0.001)
	<b>Pasay 2019</b> <sup>69</sup>	% of antimicrobial prescriptions	Significant decrease in rate of antimicrobial prescription in intervention group during the intervention period while not significant variation in the control group Intervention group: -0.7 [-1.0 to -0.4] p<0.0001 Control group: 0.3 [0.0 to 0.7] p=0.077
Available guidelines	Akenroye 2014 <sup>41</sup>	% antibiotic prescribing	NS
	Charani 2016 <sup>43</sup>	Adherence to guidelines	NS
	<b>Molina 2017</b>	% of inappropriate antibiotic prescribing % of antibiotic prescribing	First quarter after: up to 53% of antibiotic prescriptions evaluated were considered inappropriate, improving to 39% by the end of the study period ( $\chi^2$ test; p < 0.01) Antibiotic use: change in level after the ninth trimester of -216.8 DDDs per 1000 occupied-bed days (95%CI [-347.5;-86.1]; p<0.01)
	Nzegwu 2017 <sup>66</sup>	Use of antibiotics in DOT per 1000 patient days	NS
	Parikh 2014 <sup>68</sup>	% of antibiotic prescriptions	NS
	Smith 2012 <sup>72</sup>	% of antibiotic use	Azithromycin: NS; Clindamycin: NS; Ampicillin: significant increased use during guidelines creation and after guidelines release; Ceftriaxone: significant decreased use after guidelines release
	Trinh 2020 <sup>77</sup>	% of antibiotic prescriptions % of amoxicillin among total number of dispensed antibiotic prescriptions % of broad-spectrum antibiotics among total number of dispensed antibiotic prescriptions	Rate of antibiotics prescriptions: -33.1% relative change Significant increase in amoxicillin use Significant decrease in broad-spectrum use
Organized antibiotic stewardship effort	Smith 2012 <sup>72</sup>	% of antibiotic use	Azithromycin: NS; Clindamycin: NS; Ampicillin: NS; Ceftriaxone: NS Vancomycin: significant decreased use after Antibiotic stewardship task- force formation and after guidelines release
	Walker 2019 <sup>81</sup>	% of antibiotic prescribing	Significant decrease in antibiotic prescribing rate after intervention (annual data: -46.4 gradient per 1000 STAR-PU 95%CI [-61.4;-31.3]; monthly data: -48.5 in gradient 95%CI [-81.0;-15.9] while the rate remained stable before.
Bedside advice	Abbara 2018 <sup>40</sup>	% antibiotic prescriptions	Increase of annual antibiotic consumption

			Decrease of means consumption of Fluoroquinolone (-85%), carbapenems (-58%), third generation cephalosporins (-50%) Increase of means consumption of Penicillin +/- Beta-lactamase Inhibitor (+72% and + 78% respectively), sulfonamides (+172%) and macrolides (+267%) After period significant protective factor on Fluoroquinolone-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (OR 0.27 p<0.0001), NS on <i>AmpC</i> producer group 3 <i>Enterobacteriaceae</i>
		Tedeschi 2017 <sup>75</sup>	Antibiotic consumption Before 42 DDD/100 patient-days <i>versus</i> After 22 DDD/100 patient-days p = 0.001
Delayed prescription		Vellinga 2016 <sup>79</sup>	% of first line recommended antibiotic treatment Delayed prescription: Arm B OR 2.0 [1.3; 3.0]
Tests		Butler 2019 <sup>42</sup>	Patient-reported antibiotic use Intervention group 57.0% <i>versus</i> control 77.4% 95%CI [0.20;0.47].
		Huang 2018 <sup>51</sup>	% of antibiotic exposure Antibiotic exposure: NS % of patient receiving any antibiotics within 30 days Patient receiving any antibiotics within 30 days: NS Patient receiving an antibiotic in emergency department: NS except in 3) % of patients receiving an antibiotic inpatient with bronchitis with lower antibiotic rate (17.3% <i>versus</i> 32.1%, 99%CI [-28.5; -1.1])
		Lemiengre 2018 <sup>58</sup>	% of antibiotics immediately prescribed Point of care CRP Test: NS % of all antibiotics prescribed including delayed prescriptions Point of care test + Parent education: NS
		Smoke 2019 <sup>73</sup>	% of broad-spectrum intravenous antibiotic use NS
		Strykowski 2015 <sup>74</sup>	% of antibiotic prescribing General practitioners exposed to the full intervention significantly reduced antibiotic prescribing OR 0.46 95%CI [0.31;0.68]
Best practice reminder		Hansen 2018 <sup>49</sup>	Number of antibiotic prescriptions NS
		Irfan 2015 <sup>52</sup>	% of inappropriate prescribing Intervention group 2/24 (8%) <i>versus</i> control group 14/29 (48%) (OR 0.1, p<0.001)
		Pagels 2019 <sup>67</sup>	% of antibiotic prescribing Decrease in antibiotic prescribing: Emergency department (47.6 <i>versus</i> 29.1 p<0.001), Urgent care clinic (66.9 <i>versus</i> 58.0 p<0.001), and Ambulatory clinic (58.6 <i>versus</i> 45.1, p<0.001)
Control of the prescription	Treatment review	Abbara 2018 <sup>40</sup>	% antibiotic prescriptions Increase of annual antibiotic consumption Decrease of means consumption of Fluoroquinolone (-85%), carbapenems (-58%), 3GC (-50%) Increase in consumption of Penicillin +/- Beta-lactamase Inhibitor (+72% and + 78% respectively), sulfonamides (+172%) and macrolides (+267%) After period significant protective factor on Fluoroquinolone-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (OR 0.27 p<0.0001), NS on <i>AmpC</i> producer group 3 <i>Enterobacteriaceae</i>
		Fleet 2014 <sup>46</sup>	% antibiotic prescriptions Rate of antibiotic prescription NS.

		Total consumption of antibiotics	Absolute difference intervention group <i>versus</i> control: -3.25 DDD per 1000 resident-days; p=0.02
	Thom 2019 <sup>76</sup>	% of antibiotic days of therapy per patient admission	Rate of antibiotic days of therapy: NS
		% of modification or discontinuation	Antibiotic modification or discontinuation: NS
Justification	Meeker 2016 <sup>63</sup>	% of appropriateness on antibiotic days 3-5	Appropriateness: Antibiotic time-out inversely protective against inappropriate use of antibiotics OR 0.70 95%CI [0.54;0.90]
Restrictions	Lambl 2017 <sup>54</sup>	% of restricted antibiotic prescribing % of alternative antibiotic prescribing	Accountable justification: Difference in difference Intervention group <i>versus</i> Control group -7.0% p<0.001 Clindamycin and Fluoroquinolone Days of treatment (DOT) had fallen from 15.1 to 2.4, p<0.001 and 48.6 to 14.4, p<0.001 respectively) Reduction in mean DOT/1000 that was 3 standard deviation below baseline Alternative antibiotic use increased by 12%. Total antibiotic use did not change over time.
	Nitsch-Osuch 2018 <sup>65</sup>	% of antibiotic prescribing	Total antibiotic consumption increased (365.35 DDD in 2011 <i>versus</i> 1359.22 DDD in 2016) Significant decrease in amoxicillin clavulanate, carbapenems, and glycopeptides use (p<0.05) Significant increase in ciprofloxacin and aminoglycosides use (p<0.05)
Alternatives suggestion	Meeker 2016 <sup>63</sup>	% of inappropriate antibiotic prescriptions	NS
	Vervloet 2015 <sup>80</sup>	Number of RTI-related antibiotic prescriptions per 1000 patients	Total number of antibiotic prescriptions: NS Stratification by age: ≥12 years old: intervention groups (-27.8 per 1000 patients) <i>versus</i> control (-7.2 per 1000 patients) p=0.05. <12 years old NS
Management	Akenroye 2014 <sup>41</sup>	% antibiotic prescribing	NS
	<b>Gulliford 2019</b> <sup>18</sup>	% of antibiotic prescribing for RTI per 1000 patient years over 12-month intervention period	Global: Adjusted rate ratio=0.88 95%CI [0.78; 0.99] 15-84 years old: Adjusted rate ratio=0.84 95%CI [0.75; 0.95]
	<b>Hallsworth 2016</b> <sup>48</sup>	% antibiotic prescriptions	Intervention 126.98‰ <i>versus</i> control 131.25‰ IRR 0.967 p<0.0001
	<b>Høgli 2016</b> <sup>50</sup>	% of appropriate antibiotic prescriptions. % of patient with high dose of prescribing antibiotic	% of appropriate antibiotic prescription: Pre-intervention 61.7% <i>versus</i> Post-intervention 83.8% p<0.001 % of patient with high dose NS
	Irfan 2015 <sup>52</sup>	% of inappropriate prescribing	Intervention group 2/24 (8%) <i>versus</i> control group 14/29 (48%) (OR 0.1, p<0.001)
	Langford 2019 <sup>55</sup>	% of antibiotic use	Reduction in overall use of antibiotics (adjusted analysis) : (difference, -93 DDD/1000 patient days; 95%CI [-169;-20])
	Lee 2018 <sup>56</sup>	% of antibiotic use	Reduction in some broad-spectrum antibiotic use

		Fluoroquinolone: 112.9 DDD per 1000 patient days <i>versus</i> 47.7 Y1 p=0.001 and 43.9 Y2 p=0.0005 Piperacillin-Tazobactam: Y1 NS, Y2 43.1 <i>versus</i> 21.3 p=0.03 Vancomycin: Y1 NS, Y2 23.3 <i>versus</i> 10.1 p=0.03 Ceftazidime: Y1 NS, Y2 4.5 <i>versus</i> 13.2 p=0.03 Azithromycin: Y1 NS, Y2 74.1 <i>versus</i> 54.8 p=0.03
<b>Litvin 2012</b> <sup>59</sup>	% of inappropriate antibiotic use % of inappropriate broad-spectrum antibiotic use	Inappropriate antibiotic use: NS Broad spectrum antibiotic inappropriate use: Adults: estimate change -16.30 95%CI [-24.81;-7.79]; Children: estimate change -16.30 95%CI [-23.39,-9.31]
Mainous 2012 <sup>60</sup>	% of inappropriate antibiotic prescriptions % of broad-spectrum antibiotics	Inappropriate antibiotic prescription: Intervention group -0.6 <i>versus</i> Control +4.2 p = 0.03 Adults; NS Children. Broad-spectrum antibiotics: Intervention group -16.6 <i>versus</i> Control +1.2 p<0.0001 (Adults); Intervention group -19.7 <i>versus</i> Control +0.9 p<0.0001 (Children)
Malmgren 2019 <sup>61</sup>	Adherence to guidelines	Acute otitis media: significant increase in adherence to watchful waiting (26.7% <i>versus</i> 57.5%, p<0.007) Acute tonsillitis: significant increase in decision to treat with antibiotics (33.9% <i>versus</i> 64.4%, p<0.001)
<b>Molina 2017</b> <sup>64</sup>	% of inappropriate antibiotic prescribing % of antibiotic prescribing	First quarter after: up to 53% of antibiotic prescriptions evaluated were considered inappropriate, improving to 39% by the end of the study period ( $\chi^2$ test; P < 0.01) Antibiotic use: change in level after the ninth trimester of -216.8 DDDs per 1000 occupied-bed days (95%CI [-347.5;-86.1]; p<0.01)
Nzegwu 2017 <sup>66</sup>	Use of antibiotics in DOT per 1000 patient days	NS
Roger 2017 <sup>70</sup>	% of antibiotic prescription that complied with internal guidelines	Urinary tract infection due to <i>Enterobacteriaceae</i> : compliance increased between 2005 and 2015 near to 35% Staphylococcal bone and joint infection NS Community acquired pneumonia: compliance increased between 2005 and 2015 near to 30%
<b>Strykowski 2015</b> <sup>74</sup>	% of antibiotic prescribing	General practitioners exposed to the full intervention significantly reduced antibiotic prescribing OR 0.46 95%CI [0.31;0.68]
Turner 2017 <sup>78</sup>	% of antibiotic use	Decrease in antibiotic use by 16.8% p<0.001
<b>Vellinga 2016</b> <sup>79</sup>	% of first line recommended antibiotic treatment	Arm A OR 2.7 95%CI [1.8;4.1] Arm B OR 2.0 95%CI [1.3;3.0]
Vervloet 2015 <sup>80</sup>	Number of RTI-related antibiotic prescriptions per 1000 patients	Total number of antibiotic prescriptions: NS Stratification by age: $\geq 12$ years old: intervention groups (-27.8 per 1000 patients) <i>versus</i> control (-7.2 per 1000 patients) p=0.05. <12 years old NS

Training	Yadav 2019 <sup>82</sup>	% of individual antibiotic prescribing	Significant reduction in rate of antibiotic during intervention period OR 0.67 95%CI [0.54 ; 0.82]
	Zimmerman 2014 <sup>83</sup>	% of antibiotic prescribing	Total: Pooled difference-in-differences -2.75 prescriptions/1000 resident-days, p=0.05 By indication: respiratory infection OR0.71 95%CI [0.56;0.90]; urinary tract infection NS; skin and soft tissue infection NS
	Ferrat 2016 <sup>45</sup>	% antibiotic prescriptions	Adjusted between-group difference (intervention <i>versus</i> control) -2.2%, p < 0.001 EBG-PS subgroup <i>versus</i> EBG subgroup: adjusted difference -1.1%; p=0.003
	Gulliford 2019 <sup>18</sup>	% of antibiotic prescribing for RTI per 1000 patient years over 12-month intervention period	Global: 0.88 95%CI [0.78;0.99] 15-84 years old: 0.84 95%CI [0.75;0.95]
	Irfan 2015 <sup>52</sup>	% of inappropriate prescribing	Intervention group 2/24 (8%) <i>versus</i> control group 14/29 (48%) (OR 0.1, p<0.001)
	Légaré 2012 <sup>57</sup>	% of patients taking antibiotics	Family practice teaching unit RR 0.5 95%CI [0.3;0.7]
	Malmgren 2019 <sup>61</sup>	Adherence to guidelines	Acute otitis media: significant increase in adherence to watchful waiting (26.7% <i>versus</i> 57.5%, p<0.007) Acute tonsillitis: significant increase in decision to treat with antibiotics (33.9% <i>versus</i> 64.4%, p<0.001)
	Molina 2017 <sup>64</sup>	% of inappropriate antibiotic prescribing % of antibiotic prescribing	First quarter after: up to 53% of antibiotic prescriptions evaluated were considered inappropriate, improving to 39% by the end of the study period ( $\chi^2$ test; p < 0.01) Antibiotic use: change in level after the ninth trimester of -216.8 DDDs per 1000 occupied-bed days (95%CI [-347.5; -86.1]; p<0.01)
	Nzegwu 2017 <sup>66</sup>	Use of antibiotics in DOT per 1000 patient days	NS
	Pagels 2019 <sup>67</sup>	% of antibiotic prescribing	Decrease in antibiotic prescribing: Emergency department (47.6 <i>versus</i> 29.1 p<0.001), in Urgent care clinic (66.9 <i>versus</i> 58.0 p<0.001) and in Ambulatory clinic (58.6 <i>versus</i> 45.1, p<0.001)
	Pasay 2019 <sup>69</sup>	% of antimicrobial prescriptions	Significant decrease in rate of antimicrobial prescription in intervention group during the intervention period while not significant variation in the control group Intervention group: -0.7 prescriptions per 1000 resident-days p<0.0001 Control group: 0.3 prescriptions per 1000 resident-days p =0.077
	Sloane 2014 <sup>71</sup>	% of antibiotic prescribing % of inappropriate antibiotic treatments	Antibiotic prescribing: NS; Antibiotic prescribing for urinary infections: NS Antibiotic prescribing for respiratory infections: NS; Antibiotic prescribing for skin infection: 0.23 to 0.57 prescriptions per 1000 residents-days, p=0.004 Inappropriate prescribing: NS

<b>Strykowski 2015</b> <sup>74</sup>	% of antibiotic prescribing	General practitioners exposed to the full intervention significantly reduced antibiotic prescribing OR 0.46 95%CI [0.31;0.68]
Tedeschi 2017 <sup>75</sup>	Antibiotic consumption	Before 42 DDD/100 patient-days <i>versus</i> After 22 DDD/100 patient-days p = 0.001
Vervloet 2015 <sup>80</sup>	Number of RTI-related antibiotic prescriptions per 1000 patients	Total number of antibiotic prescriptions: NS Stratification by age: ≥12 years old: intervention group (-27.8 per 1000 patients) <i>versus</i> control (-7.2 per 1000 patients) p=0.05. <12 years old NS
Yadav 2019 <sup>82</sup>	% of individual antibiotic prescribing for acute respiratory infections	Significant reduction in rate of antibiotic during intervention period OR 0.67 95%CI [0.54;0.82]
<b>Zimmerman 2014</b> <sup>83</sup>	% of antibiotic prescribing	Total: Pooled difference-in-differences -2.75 prescriptions/1000 resident-days, p=0.05 By indication: respiratory infection OR 0.71 95%CI [0.56;0.90]; urinary tract infection NS; skin and soft tissue infection NS

Abbreviations: 95%CI: 95% Confidence interval; DDD: Defined daily dose; DOT: Days of treatment; EBG: Evidence-based guidelines; EBG-PS: Evidence-based guidelines and problem solving; IRR: Incident risk ratio; NS: not significant; OR: odds-ratio; RTI: Respiratory tract infections; STAR-PU: Specific Therapeutic group Age-sex Related Prescribing Units

In **bold**, low-risk of bias interventional studies

**Table 7: Summary of factors associated with the use of antibiotics, identified in interventional studies**

Factor categories	Identified factors by type of outcome	
	Volume of antibiotics	Appropriateness
<b>Prescriber</b>		
Motivation	Commitment	
<b>Organization</b>		
Communication with the patient	<b>Patient/Family education</b>	
Communication within the team	Peer champion	<b>Peer comparison</b>
	<b>Standard form</b> Time-out	Time-out
Task	<b>Available Clinical Decision System</b>	<b>Available Clinical Decision System</b>
	Available guidelines	<b>Available guidelines</b>
	Bedside advice	<b>Delayed prescription</b>
	<b>Best practice reminder</b> Organized antibiotic stewardship effort	
Prescription of antibiotics control	<b>Tests</b>	
	Alternatives suggestion	Prescription justification
	Prescription restriction	Treatment review
Management	<b>Treatment review</b>	
	<b>Audit and Feedback</b> <b>Training</b>	<b>Audit and Feedback</b> <b>Training</b>

In **bold**, factor identified through at least one low-risk of bias interventional study

## REFERENCES

- 1 Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;**7**:58.
- 2 O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. 2016.
- 3 Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014; **14**: 13.
- 4 Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Cohen Stuart JWT, Overdiek HWPM *et al.* Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**: 847–56.
- 5 Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S *et al.* Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2017; **17**: 990–1001.
- 6 Donisi V, Sibani M, Carrara E, Del Piccolo L, Rimondini M, Mazzaferri F, *et al.* Emotional, cognitive and social factors of antimicrobial prescribing: can antimicrobial stewardship intervention be effective without addressing psycho-social factors? *J Antimicrob Chemother* 2019; **74**: 2844–7.
- 7 Warreman EB, Lambregts MMC, Wouters RHP, L.G. Visser, Staats H, van Dijk E *et al.* Determinants of in-hospital antibiotic prescription behaviour: a systematic review and formation of a comprehensive framework. *Clinical Microbiology and Infection* 2019; **25**: 538–45.
- 8 Thompson W, Tonkin-Crine S, Pavitt SH, McEachan RRC, Douglas GVA, Aggarwal VR *et al.* Factors associated with antibiotic prescribing for adults with acute conditions: an umbrella review across primary care and a systematic review focusing on primary dental care. *J Antimicrob Chemother* 2019; **74**: 2139–52.
- 9 Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; **4**. DOI:10.1186/2046-4053-4-1.
- 10 Zingg W, Castro-Sanchez E, Secci FV, Edwards R, Drumright LN, Sevdalis N *et al.* Innovative tools for quality assessment: integrated quality criteria for review of multiple study designs (ICROMS). *Public Health* 2016; **133**: 19–37.



- 11 Vincent C, Taylor-Adams S, Chapman EJ, Hewett D, Prior S, Strange P *et al.* How to investigate and analyse clinical incidents: Clinical Risk Unit and Association of Litigation and Risk Management protocol. *BMJ* 2000; **320**: 777–81.
- 12 Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A *et al.* Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet* 2016; **387**: 176–87.
- 13 Ebert SC. Factors contributing to excessive antimicrobial prescribing. *Pharmacotherapy* 2007; **27**: 126S-130S.
- 14 Deutsch M, Gerard HB. A study of normative and informational social influences upon individual judgment. *The Journal of Abnormal and Social Psychology* 1955; **51**: 629–36.
- 15 King LM, Fleming-Dutra KE, Hicks LA. Advances in optimizing antibiotic prescribing in outpatient settings. *BMJ* 2018; **363**: k3047.
- 16 Elshout G, Kool M, Van der Wouden JC, Moll HA, Koes BW, Berger MY. Antibiotic prescription in febrile children: a cohort study during out-of-hours primary care. *J Am Board Fam Med* 2012; **25**: 810–8.
- 17 Pollack LA, Plachouras D, Gruhler H, Sinkowitz-Cochra R. Summary the modified Delphi process for common structure and process indicators for hospital antimicrobial stewardship programs. 2015
- 18 Gulliford MC, Prevost AT, Charlton J, Juszczak D, Jamie Soames J, McDermott L, *et al.* Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomised trial. *BMJ* 2019; **364**. DOI:10.1136/bmj.l236.
- 19 Davey P, Marwick CA, Scott CL, *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **2**: CD003543.
- 20 Burgess LH, Miller K, Cooper M, Moody J, Englebright J, Septimus E. Phased implementation of an antimicrobial stewardship program for a large community hospital system. *American Journal of Infection Control* 2019; **47**: 69–73.
- 21 Rieg S, Küpper MF. Impact of an infectious diseases consultation service on the quality of care and the survival of patients with infectious diseases. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2015; **109**: 500–10.
- 22 Thompson W, McEachan R, Pavitt S, Douglas G, Bowman M, Boards J *et al.* Clinician and patient factors influencing treatment decisions: Ethnographic study of antibiotic

- prescribing and operative procedures in out-of-hours and general dental practices. *Antibiotics* 2020; **9**: 1–14.
- 23 Jain S, Finelli L, CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2167–8.
  - 24 Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of Internal Medicine* 2016; **164**: 425–34.
  - 25 Al-Hasan MN, Acker EC, Kohn JE, Bookstaver PB, Justo JA. Impact of Penicillin Allergy on Empirical Carbapenem Use in Gram-Negative Bloodstream Infections: An Antimicrobial Stewardship Opportunity. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2018; **38**: 42–50.
  - 26 Barrera SC, Cancino RS, Barreto TW. The impact of continuity of care on antibiotic prescribing in acute otitis media. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2019; **126**: 109616.
  - 27 Coon ER, Maloney CG, Shen MW. Antibiotic and Diagnostic Discordance Between ED Physicians and Hospitalists for Pediatric Respiratory Illness. *Hosp Pediatr* 2015; **5**: 111–8.
  - 28 Gifford J, Vaeth E, Richards K, Siddiqui T, Gill C, Wilson Let al. Decision support during electronic prescription to stem antibiotic overuse for acute respiratory infections: a long-term, quasi-experimental study. *BMC Infect Dis* 2017; **17**. DOI:10.1186/s12879-017-2602-7.
  - 29 Handy LK, Bryan M, Gerber JS, Zaoutis T, Feemster KA. Variability in Antibiotic Prescribing for Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics* 2017; published online March 7. DOI:10.1542/peds.2016-2331.
  - 30 Havers FP, Hicks LA, Chung JR, Gaglani M, Murthy K, Zimmerman RK et al. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons. *JAMA Netw Open* 2018; **1**. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2018.0243.
  - 31 Hebert C, Beaumont J, Schwartz G, Robicsek A. The influence of context on antimicrobial prescribing for febrile respiratory illness: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; **157**: 160–9.
  - 32 Ivanovska V, Hek K, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, van Dijk L. Age-Specific Antibiotic Prescribing and Adherence to Guidelines in Pediatric Patients in Primary Care. *Pediatr Infect Dis J* 2018; **37**: 218–23.

- 33 Jaggi P, Wang L, Gleeson S, Moore-Clingenpeel M, Watson JR. Outpatient antimicrobial stewardship targets for treatment of skin and soft-tissue infections. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2018; **39**: 936–40.
- 34 Milani RV, Wilt JK, Entwisle J, Hand J, Cazabon P, Bohan JG. Reducing inappropriate outpatient antibiotic prescribing: normative comparison using unblinded provider reports. *BMJ Open Qual* 2019; **8**. DOI:10.1136/bmjopen-2018-000351.
- 35 Rizan C, Phee J, Boardman C, Khera G. General surgeon’s antibiotic stewardship: Climbing the Rogers Diffusion of Innovation Curve-Prospective Cohort Study. *Int J Surg* 2017; **40**: 78–82.
- 36 Schmidt ML, Spencer MD, Davidson LE. Patient, Provider, and Practice Characteristics Associated with Inappropriate Antimicrobial Prescribing in Ambulatory Practices. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2018; **39**: 307–15.
- 37 Schulman J, Profit J, Lee HC, Dueñas G, Bennett MV, Parucha J *et al*. Variations in Neonatal Antibiotic Use. *Pediatrics* 2018; **142**. DOI:10.1542/peds.2018-0115.
- 38 Shallcross L, Beckley N, Rait G, Hayward A, Petersen I. Antibiotic prescribing frequency amongst patients in primary care: a cohort study using electronic health records. *J Antimicrob Chemother* 2017; **72**: 1818–24.
- 39 White AT, Clark CM, Sellick JA, Mergenhagen KA. Antibiotic stewardship targets in the outpatient setting. *American Journal of Infection Control* 2019; **47**: 858–63.
- 40 Abbara S, Pitsch A, Jochmans S, Hodjat K, Cherrier P, Monchi M, *et al*. Impact of a multimodal strategy combining a new standard of care and restriction of carbapenems, fluoroquinolones and cephalosporins on antibiotic consumption and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a French intensive care unit. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2019; **53**: 416–22.
- 41 Akenroye AT, Baskin MN, Samnaliev M, Stack AM. Impact of a bronchiolitis guideline on ED resource use and cost: a segmented time-series analysis. *Pediatrics* 2014; **133**: e227-234.
- 42 Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E *et al*. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *New England Journal of Medicine* 2019; published online July 10. DOI:10.1056/NEJMoa1803185.
- 43 Charani E, Gharbi M, Moore LSP, Castro-Sánchez E, Lawson W, Gilchrist M *et al*. Effect of adding a mobile health intervention to a multimodal antimicrobial stewardship programme across three teaching hospitals: an interrupted time series study. *J Antimicrob Chemother* 2017; published online Feb 28. DOI:10.1093/jac/dkx040.

- 44 Eilermann K, Halstenberg K, Kuntz L, Martakis K, Roth B, Wiesen D. The Effect of Expert Feedback on Antibiotic Prescribing in Pediatrics: Experimental Evidence. *Med Decis Making* 2019; **39**: 781–95.
- 45 Ferrat E, Le Breton J, Guéry E, Adeline F, Audureau E, Montagned O *et al*. Effects 4.5 years after an interactive GP educational seminar on antibiotic therapy for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Fam Pract* 2016; **33**: 192–9.
- 46 Fleet E, Gopal Rao G, Patel B, Cookson B, Charlett A, Bowman C *et al*. Impact of implementation of a novel antimicrobial stewardship tool on antibiotic use in nursing homes: a prospective cluster randomized control pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2014; **69**: 2265–73.
- 47 Gonzales R, Anderer T, McCulloch CE, Maselli JH, Bloom FJ, Graf TR *et al*. A cluster randomized trial of decision support strategies for reducing antibiotic use in acute bronchitis. *JAMA Intern Med* 2013; **173**: 267–73.
- 48 Hallsworth M, Chadborn T, Sallis A, Sanders M, Berry D, Greaves F *et al*. Provision of social norm feedback to high prescribers of antibiotics in general practice: a pragmatic national randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **387**: 1743–52.
- 49 Hansen MJ, Carson PJ, Leedah DD, Leedah ND. Failure of a Best Practice Alert to Reduce Antibiotic Prescribing Rates for Acute Sinusitis Across an Integrated Health System in the Midwest. *JMCP* 2018; **24**: 154–9.
- 50 Høgli JU, Garcia BH, Skjold F, Skogen V, Småbrekke L. An audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital. *BMC Infect Dis* 2016; **16**: 96.
- 51 Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang C-CH, Doi Y *et al*. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med* 2018; **379**: 236–49.
- 52 Irfan N, Brooks A, Mithoowani S, Celetti SJ, Main C, Mertz D. A Controlled Quasi-Experimental Study of an Educational Intervention to Reduce the Unnecessary Use of Antimicrobials For Asymptomatic Bacteriuria. *PLoS ONE* 2015; **10**: e0132071.
- 53 Jenkins TC, Irwin A, Coombs L, DeAlleaume L, Ross SE, Rozwadowski J *et al*. Effects of clinical pathways for common outpatient infections on antibiotic prescribing. *Am J Med* 2013; **126**: 327-335.e12.
- 54 Lambl BB, Kaufman N, Kurowski J, O'Neill W, Buckley F Jr, Duram M *et al*. Does electronic stewardship work? *J Am Med Inform Assoc* 2017; **24**: 981–5.

- 55 Langford BJ, Brown KA, Chan AJ, Downing M. High versus low intensity: What is the optimal approach to prospective audit and feedback in an antimicrobial stewardship program? *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2019; **40**: 1344–7.
- 56 Lee A, John S, Lovinsky R. Surveillance Software and Prospective Audit and Feedback Rounds Advance Antimicrobial Stewardship at an Acute Care Community Hospital. *Healthcare Quarterly* 2018; **20**: 58–62.
- 57 Légaré F, Labrecque M, Cauchon M, Castel J, Turcotte S, Grimshaw J. Training family physicians in shared decision-making to reduce the overuse of antibiotics in acute respiratory infections: a cluster randomized trial. *CMAJ* 2012; **184**: E726-734.
- 58 Lemiengre MB, Verbakel JY, Colman R, De Burghgraeve T, Buntinx F, Aertgeerts B *et al.* Reducing inappropriate antibiotic prescribing for children in primary care: a cluster randomised controlled trial of two interventions. *Br J Gen Pract* 2018; **68**: e204–10.
- 59 Litvin CB, Ornstein SM, Wessell AM, Nemeth LS, Nietert PJ. Use of an electronic health record clinical decision support tool to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections: the ABX-TRIP study. *J Gen Intern Med* 2013; **28**: 810–6.
- 60 Mainous AG, Lambourne CA, Nietert PJ. Impact of a clinical decision support system on antibiotic prescribing for acute respiratory infections in primary care: quasi-experimental trial. *J Am Med Inform Assoc* 2013; **20**: 317–24.
- 61 Malmgren A, Biswanger K, Lundqvist A, Zaoutis T. Education, decision support, feedback and a minor reward: a novel antimicrobial Stewardship intervention in a Swedish paediatric emergency setting. *Infectious Diseases* 2019; **51**: 559–69.
- 62 Meeker D, Knight TK, Friedberg MW, Linder JA, Goldstein NJ, Fox CR *et al.* Nudging guideline-concordant antibiotic prescribing: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; **174**: 425–31.
- 63 Meeker D, Linder JA, Fox CR, Friedberg MW, Persell SD, Goldstein NJ *et al.* Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; **315**: 562–70.
- 64 Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, Ferrándiz C *et al.* Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. *Clin Infect Dis* 2017; **65**: 1992–9.
- 65 Nitsch-Osuch A, Okruciński D, Dawgiałło M, Gołębiak I, Kuchar E. Evaluation of the Implementation of Hospital Antibiotic Policy in Oncosurgery Ward: A Six-Year

- Experience. In: Pokorski M, ed. *Clinical Investigation*. Cham: Springer International Publishing, 2018: 21–30.
- 66 Nzegwu NI, Rychalsky MR, Nallu LA, Song X, Deng Y, Natusch AM *et al*. Implementation of an Antimicrobial Stewardship Program in a Neonatal Intensive Care Unit. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2017; **38**: 1137–43.
- 67 Pagels CM, Dilworth TJ, Fehrenbacher L, Singh M, Brummitt CF. Impact of an electronic best-practice advisory in combination with prescriber education on antibiotic prescribing for ambulatory adults with acute, uncomplicated bronchitis within a large integrated health system. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2019; **40**: 1348–55.
- 68 Parikh K, Hall M, Teach SJ. Bronchiolitis management before and after the AAP guidelines. *Pediatrics* 2014; **133**: e1-7.
- 69 Pasay DK, Guirguis MS, Shkrobot RC, Slobodan JP, Wagg AS, Sadowski CA *et al*. Antimicrobial stewardship in rural nursing homes: Impact of interprofessional education and clinical decision tool implementation on urinary tract infection treatment in a cluster randomized trial. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2019; **40**: 432–7.
- 70 Roger P-M, Demonchy E, Risso K, Courjon J, Leroux S, Cua E *et al*. Medical table: A major tool for antimicrobial stewardship policy. *Med Mal Infect* 2017; published online April 27. DOI:10.1016/j.medmal.2017.03.005.
- 71 Sloane PD, Zimmerman S, Reed D, Beeber AS, Chisholm L, Kistler C *et al*. Antibiotic prescribing in 4 assisted-living communities: incidence and potential for improvement. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; **35 Suppl 3**: S62-68.
- 72 Smith MJ, Kong M, Cambon A, Woods CR. Effectiveness of antimicrobial guidelines for community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2012; **129**: e1326-1333.
- 73 Smoke S, Raja K, Narayanan N, Brunetti L. Selective antibiotic susceptibility reporting and broad-spectrum intravenous antibiotic use: A multicentre ecological study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2019; **54**: 367–70.
- 74 Strykowski DF, Nielsen ABS, Llor C, Siersma V, Bjerrum L. An intervention with access to C-reactive protein rapid test reduces antibiotic overprescribing in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Fam Pract* 2015; **32**: 395–400.
- 75 Tedeschi S, Trapani F, Giannella M, Cristini F, Tumietto F, Bartoletti M *et al*. An Antimicrobial Stewardship Program Based on Systematic Infectious Disease Consultation in a Rehabilitation Facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; **38**: 76–82.

- 76 Thom KA, Tamma PD, Harris AD, Dzintars K, Morgan DJ, Li S *et al.* Impact of a Prescriber-driven Antibiotic Time-out on Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis* 2019; **68**: 1581–4.
- 77 Trinh NTH, Bruckner TA, Lemaitre M, Chauvin F, Levy C, Chahwakilian P *et al.* Association between National Treatment Guidelines for Upper Respiratory Tract Infections and Outpatient Pediatric Antibiotic Use in France: An Interrupted Time–Series Analysis. *The Journal of Pediatrics* 2020; **216**: 88-94.e4.
- 78 Turner RB, Valcarlos E, Loeffler AM, Gilbert M, Chan D. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Antibiotic Use at a Nonfreestanding Children’s Hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; **6**: e36–40.
- 79 Vellinga A, Galvin S, Duane S, Callan A, Bennett K, Cormican M *et al.* Intervention to improve the quality of antimicrobial prescribing for urinary tract infection: a cluster randomized trial. *CMAJ* 2016; **188**: 108–15.
- 80 Vervloet M, Meulepas MA, Cals JW, Eimers M, van der Hoek LS, van Dijk L. Reducing antibiotic prescriptions for respiratory tract infections in family practice: results of a cluster randomized controlled trial evaluating a multifaceted peer-group-based intervention. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; **26**: 15083.
- 81 Walker AJ, Curtis HJ, Goldacre B. Impact of Chief Medical Officer activity on prescribing of antibiotics in England: an interrupted time series analysis. *J Antimicrob Chemother* 2019; **74**: 1133–6.
- 82 Yadav K, Meeker D, Mistry RD, Doctor JN, Fleming-Dutra KA, Fleishman RJ *et al.* A Multifaceted Intervention Improves Prescribing for Acute Respiratory Infection for Adults and Children in Emergency Department and Urgent Care Settings. *Academic Emergency Medicine* 2019; **26**: 719–31.
- 83 Zimmerman S, Sloane PD, Bertrand R, Olsho LEW, Beeber A, Kistler C *et al.* Successfully reducing antibiotic prescribing in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2014; **62**: 907–12.

## 2.2. Discussion

Nous avons réalisé cette revue de la littérature afin d'identifier les facteurs humains (prescripteur et patient) et organisationnels qui influencent l'utilisation des antibiotiques et qui pourraient être inclus dans un outil d'AAC. Contrairement à des revues antérieures, notre recherche ne s'est pas focalisée sur un contexte de soins particulier ou sur un type particulier de facteurs, afin de collecter un maximum d'informations (90,91). Par rapport à d'autres travaux visant à identifier les facteurs influençant l'utilisation des antibiotiques en s'appuyant sur les théories de changement de comportement, nous avons choisi d'utiliser une classification de type ALARM utilisée dans le domaine de la gestion des risques, répondant mieux à notre objectif (92,93).

La revue de la littérature que nous avons conduite a permis d'identifier un total de 34 facteurs influençant l'utilisation des antibiotiques qu'il faudrait inclure dans un outil d'AAC. Parmi les 34 facteurs, 18 avaient été extraits d'études évaluées à faible risque de biais. Les facteurs ont été classifiés en catégories sur le modèle de la classification ALARM.

Les facteurs liés au prescripteur étaient au nombre de six, influençant majoritairement la quantité d'antibiotiques prescrits et la qualité de la prescription, répartis en trois catégories : qualifications et compétences (facteurs expérience, type de prescripteur, spécialité médicale) ; motivation (facteur engagement) et conditions d'exercice (facteurs type et localisation du lieu d'exercice).

Les facteurs liés au patient étaient au nombre de dix, influençant majoritairement la quantité d'antibiotiques utilisés, répartis en trois catégories : situation clinique du patient (facteurs examen clinique anormal, antécédent d'allergie aux antibiotiques, exposition antérieure à un antibiotique, comorbidités, symptômes présentés, diagnostic de l'infection, et consultation de son médecin habituel).

Les facteurs organisationnels étaient au nombre de 18 avec des facteurs influençant spécifiquement la quantité d'antibiotiques utilisés, d'autres influençant spécifiquement la qualité de la prescription et certains influençant les deux aspects. Ils ont été classés en cinq catégories : communication avec le patient (facteur éducation du patient et de sa famille), communication au sein de l'équipe (facteurs pair « leader », outil standardisé de partage d'information, comparaison aux pairs, et temps dédié d'échange) ; tâches (facteurs disponibilité d'un système d'aide à la décision, disponibilité de lignes directrices, conseil spécialisé au lit du malade, rappels de bonnes pratiques, stratégie organisée de bon usage des antibiotiques, tests, et recours à la prescription différée) ; contrôle de la prescription (facteurs suggestion d'alternatives au traitement antibiotique, restriction de prescription,



justification de la prescription, et réévaluation du traitement) ; management (audits avec retours au prescripteur et formation).

Dans la littérature, il existe des preuves de l'influence de facteurs liés au prescripteur sur la prescription d'antibiotiques. Certains peuvent être des leviers d'action, comme des programmes de formation, notamment initiale, prenant mieux en compte les notions de bon usage des antibiotiques (94). Ces programmes pourraient aussi prendre en compte la spécialité médicale pour en ajuster le contenu. Des actions pourraient permettre de mieux soutenir les prescripteurs travaillant dans des contextes spécifiques (exemples contexte rural, péri-urbain) qui devraient être en mesure de demander un avis éclairé à un spécialiste de l'antibiothérapie ou d'une spécialité *ad hoc* comme, par exemple un gériatre, un pédiatre. En France, plusieurs actions sont actuellement conduites en ce sens, avec notamment le développement de l'accès à un conseil régional en antibiothérapie (95), des référents en antibiothérapie en établissement de santé, ainsi que les équipes multidisciplinaires en antibiothérapie (62). En outre, les prescripteurs ne devraient pas uniquement se fier à leur expérience de prescription antérieure d'antibiotiques mais plutôt mettre régulièrement à jour leurs connaissances sur les thérapies et aussi sur l'épidémiologie locale des résistances microbiennes. Ils pourraient être aidés en cela par la participation à un réseau d'échanges, sous l'égide des futurs centres régionaux d'antibiothérapie (62).

Les sciences comportementales suggèrent qu'un individu exprimant publiquement un engagement à changer un comportement a plus de chance d'y parvenir. Appliquée au bon usage des antibiotiques, une stratégie comportementale mettant en œuvre l'engagement public à réduire l'utilisation inappropriée des antibiotiques a permis d'améliorer considérablement la prescription d'antibiotiques dans le contexte communautaire (96). Le non-respect d'un engagement public entraîne la désapprobation des pairs et l'obligation d'en justifier les raisons. L'incitation des prescripteurs à s'engager à utiliser les antibiotiques de manière plus appropriée pourrait être développée, car cette mesure semble simple et peu coûteuse à mettre en œuvre (97). En France, il est possible pour un prescripteur d'afficher dans sa salle d'attente ou de consultation un poster où il fait état de son engagement dans la démarche du bon usage des antibiotiques (<http://www.cpias.fr/Ville/charte.html>). Toutefois, cette charte du professionnel de santé pour la prévention du risque infectieux et de l'antibiorésistance reste peu connue. Là encore une AAC permettrait de mieux explorer les modalités d'engagement des prescripteurs pour identifier les possibilités d'amélioration. En outre, le recours aux sciences psycho-sociales permettraient aussi de mieux appréhender les différents stades de changement de comportement des acteurs de l'utilisation des

antibiotiques, élément indispensable pour la mise en œuvre d'actions pertinentes dans le programme de bon usage des antibiotiques.

En ce qui concerne les facteurs liés au patient, certains ne peuvent être modifiés, tels que l'âge. D'autres peuvent faire l'objet d'actions de prévention ou d'atténuation comme les comorbidités. Par exemple, il est possible de tenter une désensibilisation à certaines molécules antibiotiques ou de corriger un diabète mal équilibré. Cependant ces facteurs n'expliquent que partiellement l'utilisation excessive ou inappropriée des antibiotiques (98). Dans le cadre d'une AAC, la collecte des facteurs liés au patient est facilitée par l'accès aux dossiers des patients et ils peuvent être utiles pour orienter les actions d'amélioration, par exemple en les prenant en compte lors de l'élaboration de référentiels de bon usage. Par exemple, en France, la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française décline depuis 2015 des recommandations de traitement des infections urinaires hautes et basses prenant en compte l'âge, le genre du patient mais aussi les antécédents de portage de bactéries multi-résistantes (99). D'autres facteurs patients sont eux, plus facilement modifiables comme le fait qu'ils se préoccupent du fait de recevoir un traitement antibiotique devant des symptômes d'infection (98). En effet, le patient prenant une part de plus en plus importante dans sa prise en charge - on parle « d'empouvoirement » du patient (100,101) - il devient nécessaire de lui apporter une quantité suffisante de connaissances pour qu'il soit plus sensible au juste usage des antibiotiques et puisse comprendre l'absence de prescription d'un antibiotique si la situation pathologique ne le requiert pas.

Nous avons identifié de nombreux facteurs organisationnels influençant l'usage des antibiotiques, notamment dans des études méthodologiquement robustes. Les études interventionnelles incluses étudiant des facteurs organisationnels étaient majoritairement multimodales. Il n'était donc pas toujours possible d'isoler l'effet spécifique d'une des modalités mises en œuvre. En outre, cet aspect multimodal est probablement en lien avec l'efficacité des interventions évaluées dans les études incluses. De par leur complémentarité, les actions multimodales permettent de toucher plus de prescripteurs, puisqu'ils peuvent être plus sensibles à l'une ou l'autre des modalités de l'intervention (102). Les programmes actuels de bon usage des antibiotiques tiennent compte de cette multi-modalité pour toucher un large public. Cependant, la manière dont sont promues ces interventions est importante pour être en mesure d'en montrer les effets. Ainsi, le recours à un pair « leader » a permis d'améliorer leur impact en établissement de santé (103,104). Certains de ces facteurs, tels que le retour d'information au prescripteur, devraient être mis en œuvre plus systématiquement et

pourraient bénéficier d'une automatisation, en fonction du contexte local. L'effet des guides de prescription était variable selon qu'il s'agisse d'un référentiel local ou national. Cela peut s'expliquer par le fait de recommandations nationales souvent trop longues, complexes, et difficiles d'appropriation par les prescripteurs (105). Une étude a récemment été menée pour évaluer l'effet de référentiels plus pratiques et directs, montrant une amélioration significative du bon usage des antibiotiques (106). Plusieurs autres facteurs organisationnels participent au contrôle de la prescription des antibiotiques en termes de quantité et de qualité. Ainsi, l'inclusion des facteurs organisationnels que nous avons identifiés dans un outil d'AAC permettra d'évaluer le rôle spécifique de ces facteurs dans les situations locales d'utilisation inappropriée des antibiotiques et de déterminer les améliorations possibles.

L'effet des mesures organisationnelles va aussi dépendre de leurs conditions de mise en œuvre et de leur acceptabilité au sein d'une structure donnée. Ainsi, dans une enquête non publiée, réalisée auprès des centres hospitaliers du Sud-Ouest de la France, nous avons montré que les mesures le plus souvent mises en place étaient celles qui recouvraient le champ de l'indicateur de processus et de moyens français ICATB2, comme les audits et retours vers le prescripteur, les référentiels de prescription ou la réévaluation à 48-72 heures de l'instauration du traitement antibiotique, alors que peu des mesures promues par la TATFAR étaient mises en œuvre (voir Annexe 3) (51). Par exemple, des mesures plus exigeantes comme la documentation de l'infection ou l'informatisation de la prescription restaient à développer, de même que des mesures traduisant un engagement de l'institution comme l'implication de la direction et la description des missions du référent antibiotique dans une fiche de poste. Dans une analyse du contexte local pour le déploiement d'un programme de bon usage des antibiotiques dans des hôpitaux français, il serait utile d'explorer les éléments organisationnels proposés par la TATFAR qui sont peu mises en place et qui semblent davantage engager les professionnels, afin de connaître leur rôle potentiel dans les situations d'utilisation inappropriée des antibiotiques étudiées.

### **2.3. Conclusion sur les facteurs à intégrer dans un outil d'analyse approfondie des causes sur l'utilisation inappropriée des antibiotiques**

Les données de la littérature ont permis d'identifier 34 facteurs qu'il serait pertinent d'inclure dans un outil d'AAC, explorant des situations d'utilisation inappropriée des antibiotiques.

Au total ont été identifiés :

- six facteurs liés au prescripteur, influençant pour la plus part à la fois la quantité d'antibiotiques prescrits et la qualité de la prescription : son engagement dans une démarche de bon usage des antibiotiques, sa formation initiale, sa spécialité médicale, son expérience au moment de la prescription antibiotique et les conditions dans lesquelles il exerce c'est-à-dire le type et localisation de son lieu d'exercice ;
- dix facteurs liés au patient, influençant majoritairement le volume d'antibiotiques prescrits ou utilisés : son âge, le fait qu'il se sente concerné par sa prise en charge, son lieu de résidence et des facteurs propres à sa condition (ses comorbidités, les symptômes de la maladie, le diagnostic établi, des examens anormaux, des antécédents d'allergie aux antibiotiques, les prises d'antibiotiques antérieures) et le fait de consulter son médecin traitant ;
- dix-huit facteurs organisationnels, dont neuf facteurs influençant uniquement les volumes d'antibiotiques prescrits (éducation du patient et de sa famille, l'utilisation de formulaires standard pour le partage d'informations sur l'état clinique du patient, sa biologie et l'évolution de son antibiothérapie, les conseils spécialisés au lit du malade, les rappels de bonnes pratiques de prescription, une politique de bon usage des antibiotiques organisée, la suggestion d'alternatives à une antibiothérapie, les restrictions de traitement) ; trois facteurs influençant uniquement le caractère approprié du traitement (la comparaison aux pairs, la prescription antibiotique différée, la justification du traitement choisi) ; six facteurs influençant à la fois la quantité d'antibiotiques prescrits et la qualité de la prescription (un temps dédié – temps mort – pour parler des antibiothérapies en cours pour chaque patient, la disponibilité de systèmes d'aide à la décision, la disponibilités de lignes directrices, la réévaluation du traitement, les audits avec retours d'information au prescripteur et la formation du prescripteur).

A ces facteurs, pourront s'ajouter les composantes des mesures promues par la TATFAR, qui ne sont pas suffisamment en place dans nos organisations comme, par exemple, l'engagement de la Direction, la reconnaissance du rôle du référent antibiotique, des outils facilitant les prescriptions appropriées comme la précision de l'indication et l'informatisation.



### **3. SITUATIONS ELIGIBLES A UNE ANALYSE APPROFONDIE DES CAUSES**



### **3.1. Utilisation inappropriée d'un antibiotique et survenue d'un effet indésirable médicamenteux**

#### **3.1.1. Résumé de l'article**

*Coppry M, Duret S, Berdaï D, Miremont-Salame G, Fourier-Reglat A, Haramburu F, Rogues A-M, Noize P. Adverse drug reactions induced by co-trimoxazole: still a lot of preventable harm. Soumis à International Journal of Antimicrobial Agents (1<sup>ère</sup> soumission)*

#### **Objectif**

L'objectif de cette étude était de décrire les notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux comportant une prescription de co-trimoxazole et d'évaluer la pertinence de la prescription de cet antibiotique, chez les patients ayant été victimes d'effets indésirables.

#### **Méthodes**

Toutes les notifications comportant un effet indésirable imputable au co-trimoxazole, réalisées auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux entre le 01/01/2009 et le 15/06/2014 ont été incluses pour description. La gravité de l'effet indésirable était évaluée à l'aide des critères internationaux et le caractère évitable était quant à lui évalué à l'aide de l'algorithme développé par le centre de pharmacovigilance de Toulouse. La pertinence de la prescription était analysée en regard de deux critères : 1) le respect du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en termes de posologie, contre-indications et précautions d'emploi, y compris les interactions médicamenteuses et 2) la justification clinique et biologique de l'indication du co-trimoxazole, par un comité d'experts (pharmacologues et infectiologues) avec pour référentiels le RCP ainsi que les recommandations des autorités sanitaires et sociétés savantes.

#### **Résultats**

Au total, 96 cas individuels ont été analysés : l'âge médian des patients ayant été victimes d'un effet indésirable imputable au co-trimoxazole était de 60,5 ans (min-max : 4 – 94) et 59,4% étaient des hommes. Dans 62,5% des cas, le patient avait au moins un facteur de risque de survenue d'effet indésirable lié à l'utilisation du co-trimoxazole (âge  $\geq$  65 ans (42,7%) ; antécédent d'anomalie hématologique (16,7%)). Les effets indésirables médicamenteux survenus étaient majoritairement cutanés (47,9%) et hématologiques (26%). Plus de la moitié des effets indésirables médicamenteux (57,3%) étaient graves ; la majorité des patients (86,4%) ont guéri ou étaient en cours de guérison de l'effet indésirable au moment de la notification. La moitié des effets indésirables médicamenteux (52,1%) étaient évitables ou potentiellement évitables (30,2% de situations non évaluables). Dans deux tiers des cas (66,7%), au moins une recommandation du RCP n'était pas respectée et 27,1% des



indications de prescription du co-trimoxazole ont été évaluées comme étant non justifiées, au regard du RCP, des recommandations des autorités de santé et sociétés savantes, par le comité d'experts.

### **Conclusion**

En dépit de la sous-notification connue auprès des centres de pharmacovigilance, de nombreux effets indésirables imputables au co-trimoxazole ont été décrits. Une meilleure adéquation aux recommandations du RCP d'une part, et des autorités sanitaires et sociétés savantes d'autre part, en termes d'indication éviterait un tiers d'effets indésirables. Ainsi, les prescripteurs devraient être encouragés à limiter la prescription du co-trimoxazole aux situations où aucune autre alternative n'est indiquée et être plus conscients des risques liés à cet antibiotique ancien.

**3.1.2. Article soumis : Adverse drug reactions induced by co-trimoxazole: still a lot of preventable harm**

*Coppry M, Duret S, Berdaï D, Miremont-Salame G, Fourier-Reglat A, Haramburu F, Rogues A-M, Noize P. International Journal of Antimicrobial Agents (1<sup>ère</sup> soumission)*



## **Adverse drug reactions induced by co-trimoxazole: still a lot of preventable harm**

Maïder Coppry<sup>a,b</sup>, Stéphanie Duret<sup>a,b</sup>, Driss Berdaï<sup>a,b</sup>, Ghada Miremont-Salamé<sup>a,b,c</sup>, Annie  
Fourrier-Réglat<sup>a,b</sup>, Françoise Haramburu<sup>a,b,c</sup>, Anne-Marie Rogues<sup>a,d</sup>, Pernelle Noize<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Univ. Bordeaux, Inserm, BPH Research Center, Team Pharmacoepidemiologie, UMR 1219,  
33000, Bordeaux, France

<sup>b</sup>CHU Bordeaux, Pharmacologie médicale, 33000, Bordeaux, France

<sup>c</sup>CHU Bordeaux, Regional Pharmacovigilance Centre, 33000, Bordeaux, France

<sup>d</sup>CHU Bordeaux, Hygiène hospitalière, 33000, Bordeaux, France

### **Corresponding author**

Dr Maïder Coppry

Service d'hygiène hospitalière. Hôpital Pellegrin CHU de Bordeaux. Place Amélie Rabat-  
Léon, Bâtiment PQR, entrée 1, étage 1, 33000 BORDEAUX CEDEX

Tel. +33 (0)5 56 79 55 53

Fax. +33 (0)5 56 79 49 97

E-mail: [maider.coppry@chu-bordeaux.fr](mailto:maider.coppry@chu-bordeaux.fr)

Keywords: Adverse drug reactions, co-trimoxazole, relevance of prescription

## ABSTRACT

**Introduction** Owing to a broad spectrum and low cost antimicrobial, co-trimoxazole is largely prescribed. However, its use is associated with various adverse drug reactions (ADRs) that warrant to ensure rational prescribing. This study aimed to describe spontaneous reports of co-trimoxazole ADRs and to evaluate the relevance of prescription in patients who had ADRs.

**Methods** Cases of ADRs suspected of being induced by co-trimoxazole reported to the Bordeaux regional pharmacovigilance centre (France) between 01/01/2009 and 15/06/2014 were described. Seriousness was assessed according to the international criteria and preventability using a French algorithm. Relevance of prescription was evaluated through two criteria: (i) respect of the summary of product characteristics (SPC); (ii) clinical and biological justification.

**Results** A total of 96 cases were analyzed: median age was 60.5 years (range: 4-94); 59.4% of patients were male. In 62.5% of cases, patients had at least one risk factor (e.g. age  $\geq$ 65 years (42.7%); past history of hematological disorders (16.7%)). ADRs were most frequently cutaneous disorders (47.9%) and hematological disorders (26.0%). More than half of ADRs (57.3%) were serious; most patients (86.4%) recovered or were recovering at the time of reporting. Half of ADRs (52.1%) were preventable or potentially preventable (30.2% of non-assessable cases). In two thirds of cases (66.7%), at least one SPC recommendation was not respected and, in 27.1%, the indication was not justified.

**Conclusion** Prescribers should be encouraged to limit the prescription of co-trimoxazole to situations with no alternative and must be more aware of the risks of this old medicine.

## **INTRODUCTION**

The combination of trimethoprim and sulfamethoxazole, also known as co-trimoxazole, was first marketed in France in 1970. It has long been considered as a well-tolerated antibiotic agent and was therefore used until the 1980s as a first-line treatment in a broad field of indications for acute and chronic infections [1]. This widespread use for decades has enabled to identify and precisely describe many co-trimoxazole-induced adverse drug reactions (ADRs), such as cutaneous, liver, blood or kidney disorders, sometimes serious and even life-threatening [2,3]. Official recommendations have been progressively changed; indications have been restricted and contraindications, new precautions for use and special warnings including drug interactions have been mentioned in the Summary of Product Characteristics (SPC).

This old antibiotics is knowing a revival in the era of antimicrobial resistance as described in different recent works [4,5]. A report based on surveillance data on antibiotics published by French health authorities highlighted worrying issues about the combinations of trimethoprim and sulfonamides: in 2014, the reporting rate (5.0 cases per 100,000 daily doses) and the proportion of serious ADRs (66%) were more important for these antibiotics than for penicillins (0.5 cases per 100,000 daily doses and 61% respectively) that were much more prescribed [6]. Many patients are therefore exposed to a well-known risk of ADRs while therapeutic alternatives with a more favorable benefit-risk ratio may be available. It also known that inappropriate use of antibiotics leads to adverse drug events like multi-drug resistant infections or ARDs[7]. Moreover, to our knowledge, no recent overview of co-trimoxazole safety profile is available; only specific case reports of co-trimoxazole-induced ADRs are still published.

In this context, this study aimed to describe co-trimoxazole-induced ADRs, and to evaluate their preventability and the relevance of prescription in patients who had ADRs.

## **METHODS**

### **Study design and population**

This study was based on ADRs reported to the regional pharmacovigilance centre of Bordeaux (France) between 1st January of 2009 and 15th of June 2014.

The Bordeaux pharmacovigilance centre receives ADR reports from Aquitaine (Southwestern France) and from the French overseas departments, corresponding to a covered population of about 5,426,000 inhabitants between 2009 and 2014. ADR reports contain socio-demographic characteristics and medical history of the patient, and data concerning the suspected

medication(s) (such as posology, indication, date of start and treatment duration), the concomitant medication(s) and the reported ADRs (date of onset, type of reaction, clinical description, biological examinations, seriousness, evolution).

All cases of ADRs suspected of being related to co-trimoxazole use and reported to the Bordeaux pharmacovigilance centre during the study period were included in the present study.

### **Evaluation criteria**

For the description of ADRs, all cases were reviewed in order to homogenize the assessment of seriousness. According to international pharmacovigilance criteria, an ADR was considered as serious if it results in death, is life-threatening, requires hospitalization or prolongs an existing hospitalization, results in persistent or significant disability/incapacity, is a congenital anomaly/birth defect, or is a medically important event [8]. ADR preventability was also evaluated based on an algorithm that was first developed by the Toulouse pharmacovigilance centre[9]. This explicit tool contains four items: (i) the respect of the drug recommendations for use, (ii) the patient's other identified risk factors, (iii) the adaptation of prescription to the patient's living conditions and environment and, (iv) the (un)avoidable nature of prescription. After scoring of each item, the global score ranges from -13 to +8 with the following classification: -13 to -8 preventable ADR, -7 to -3 potentially preventable ADR, -2 to +2 non assessable preventability and +3 to +8 not preventable ADR.

The relevance of co-trimoxazole prescription was evaluated through two criteria by a scientific comity (MC, DB, FH, A-MR and PN). First criteria was compliance with the SPC was assessed in terms of posology, contraindications and special warnings including drug interactions. Respect of the posology was evaluated according to the indication and to patient's characteristics such as age or kidney function. Contraindications that were taken into account were: (i) concomitant use of methotrexate, (ii) history of hypersensitivity to co-trimoxazole and, (iii) severe liver failure. The respect of four special warnings was also evaluated: (i) concomitant use of drugs at risk of interactions (particularly drugs inducing hyperkalemia, warfarin and other oral anticoagulants, zidovudine and sulfonylurea drugs), (ii) treatment duration longer than 10 days in patients aged 65 years or over and in patients with folic acid deficiency, (iii) no co-trimoxazole discontinuation after the first signs of hematological or cutaneous disorders and, (iv) use in patients with macrocytic anemia.

Second, the clinical and biological justification of co-trimoxazole indication was then assessed by evaluating, for each case, the compliance with recommendations from the SPC, from health authorities or from the French society of infectious diseases (Société de Pathologie Infectieuse

de Langue Française, SPILF) in force at the time of the ADR occurrence[10–15]. An ad hoc combined score was built based on both clinical and biological justification and nature of the reference document (Table 1). This score allowed to classify each indication of co-trimoxazole as ‘highly justified’ (scores IA, IB and IIA), ‘justified’ (score IIB), ‘poorly justified’ (score IIIB) and ‘not justified’ (scores IIIC, IVA and IVC). This evaluation of the clinical and biological justification of co-trimoxazole indication was performed by consensus between the experts in clinical pharmacology (DB), pharmacovigilance (FH) and infectious diseases (A-MR) of the scientific committee.

## RESULTS

### Description of cases of co-trimoxazole-induced ADRs (Table 2)

A total of 96 cases of co-trimoxazole-induced ADRs were analyzed. The median age at onset of ADRs was 60.5 years (range: 4-94) and 57 patients (59.4%) were male. Almost two thirds of patients (62.5%) had at least one risk factor for co-trimoxazole use, mainly older age (42.7%) and history of hematological disorders (16.7%).

Half of ADR cases (49.0%) occurred with low dosages of the antibiotic (i.e. 400 mg of sulfamethoxazole and 80 mg of trimethoprim; 15.6% of missing data). The indication for co-trimoxazole use was known for 84 cases (87.5%) and mostly consisted of urinary tract infections (28.1%) and prophylaxis of opportunistic infections (15.6%).

Co-trimoxazole was the only suspected drug in 49 cases (51.0%) and 23 patients (24.0%) experienced at least two ADRs. Almost half of patients (47.9%) presented with cutaneous disorders, including one case of toxic epidermal necrolysis, two cases of Stevens-Johnson syndrome and six cases of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome. More than one quarter of patients (26.0%) presented with hematological disorders such as anemia, thrombocytopenia, neutropenia and agranulocytosis, or pancytopenia. Fewer patients presented with kidney injuries (7.3%), hepatitis (5.2%) or neurological disorders (5.2%). Among the 55 serious ADRs (57.3%), 42 (76.4%) led to hospitalization (or prolongation of an existing hospitalization), 12 (21.8%) were considered as medically important events and one was a life-threatening fulminant hepatitis. For most of the cases, recovery was total or ongoing at the time of reporting (58.3% and 28.1% respectively). The patient with fulminant hepatitis recovered with sequelae as the ADR led to a liver transplantation. Using the French preventability algorithm, about half of ADRs (52.1%) were classified as preventable or potentially preventable, including 70.0% of serious ADR cases (30.2% of non-assessable cases).



### **Relevance of co-trimoxazole prescription (Table 3)**

The first criterion of compliance with selected SPC recommendations could be assessed in 85 cases (88.5%). The prescriber complied with all SPC recommendations of interest in 21 cases (21.9%) but, for two thirds of the cases (66.7%), at least one recommendation was not respected. Two of the 96 patients were prescribed co-trimoxazole despite a contraindication: one patient was treated concomitantly with methotrexate and the second patient had already experienced a co-trimoxazole-induced hypersensitivity reaction (neutropenia). At least one special warning was not taken into account in 63 cases (67.5%). Most often, concomitant use with drugs at risk of interactions was involved (40.6%), especially drugs inducing hyperkalemia (36.5%). More than half of the 43 patients aged at least 65 years or with folic acid deficiency (53.5%) had a too long treatment duration and 38.5% of the 65 patients who had hematological or cutaneous disorders did not discontinue the antibiotic after the occurrence of the ADR first signs.

The second criterion of clinical and biological justification of the indication could be assessed in 78 cases (81.3%). Half of co-trimoxazole indications (52.1%) were considered as justified or highly justified with regards to biological and clinical context. Besides, 29.2% of the indications were considered as poorly or not justified. For example, the patient with fulminant hepatitis was prescribed co-trimoxazole as post-cystoscopy prophylactic treatment that was not recommended by any guideline nor justified by the clinical or biological context (score IVC). Other cases with therapeutic indications mentioned in the SPC were classified as not justified according to the clinical and biological context (score IVA), namely the use of co-trimoxazole as first-line treatment for uncomplicated cystitis or as prophylactic treatment for prostatitis. Almost one third of co-trimoxazole prescriptions that induced serious ADRs (32.7%) were considered as poorly or not justified (data not shown). In addition, 15 co-trimoxazole prescriptions (15.6%) met both criteria of non relevance: they did not comply with at least one SPC recommendation of interest and the indication was poorly or not justified.

## **DISCUSSION**

The present study was conducted to describe spontaneous reports of co-trimoxazole-induced ADRs and to evaluate the relevance of co-trimoxazole prescription in patients who presented with those ADRs. The results highlighted a significant proportion of non-relevant prescriptions owing to non respect of SPC recommendations or non justification of co-trimoxazole indication. To our knowledge, no study has been published on this specific topic while this antibiotic is still largely used.

The main reported ADRs were cutaneous disorders, hematological disorders and kidney failure. They were consistent with those described in the existing literature[2,3,16,17]. More than half of the reported ADR cases were classified as preventable or potentially preventable, of which 70% were serious. However, preventability was "non assessable" in about 30% of the cases according to the French preventability scale, illustrating difficulties in the a posteriori assessment of each item. This could be partly due to discrepancies between the expert reviewers, as it was described elsewhere[18]. In this context, the second part of the study was all the more relevant, considering the clinical and biological justification of the indication as a full-fledged criterion for the assessment of co-trimoxazole prescriptions. The results obtained in the second part of the study also revealed several concerns to be discussed. Firstly, almost two thirds of the patients had at least one risk factor including 43% of elderly patients. Among them, 18 (43.9%) had a concomitant drug that can induce hyperkalemia (data not shown); this situation should really be avoided because of an increased risk of hospitalization due to hyperkalemia and sudden death, as described in previous studies [19]. Secondly, two thirds of the co-trimoxazole prescriptions contravened at least one SPC recommendation, including contraindications. Thus, a significant number of patients were immediately exposed to a higher risk of ADRs. Finally, near to 30% of the co-trimoxazole prescriptions were judged to be poorly justified or not justified. To evaluate the justification of co-trimoxazole indication, the study was based on recommendations from the SPC, from health authorities and from the relevant French scientific society in infectious disease. Using this range of reference documents was a strength as they are complementary. In the case of co-trimoxazole, restricting the reference document to the SPC would not have been appropriate since the authorized therapeutic indications include a wide range of infections, without specifying if co-trimoxazole is the first-line treatment or an alternative. Therefore, it was necessary to rely on more specific recommendations which provide the therapeutic strategy for a given infectious disease. Both high rates of non respect of SPC recommendations and non-justified indications highlighted an obvious failing in the relevance of co-trimoxazole prescriptions, suggesting that many patients were unnecessarily exposed to co-trimoxazole-induced ADRs.

As usually in research based on pharmacovigilance data, this study was certainly affected by under-reporting, especially since co-trimoxazole is available since a long time, its ADRs are supposed to be well-known and therefore less likely to be reported [20]. However, this was not a major issue in this study aiming at characterize cotrimoxazole-induced ADRs and not at estimating their prevalence. Nevertheless, regarding the second aim of the study (i.e. to evaluate the relevance of prescription in patients who had ADRs), physicians could have been reluctant to report some ADRs occurring while the prescription was not relevant. Under this hypothesis, the proportion of non-relevant co-trimoxazole prescriptions is certainly under-

estimated. Some ADR reports were poorly documented, resulting in a significant number of “non-assessable” preventability. However, the proportion of non-relevant co-trimoxazole prescriptions was substantially alarming. Respect of recommendations for treatment monitoring was not evaluated in the present study as the required data were not available in ADR reports. This is unfortunate for the aim of the study as it is a requirement for rationale use of co-trimoxazole in patients with impaired kidney function, diabetes, older age or AIDS [2]. Once again, this limitation argues for an under-estimation of the proportion of non-relevant prescriptions in the present study. Finally, this study was based on data from a single regional pharmacovigilance centre and the results could not be considered representative of all co-trimoxazole prescriptions in France. However, the centre covers different care settings, from hospital to outpatient, in urban and rural areas, allowing to consider that the study results reflect various medical practices.

To conclude, although co-trimoxazole is an effective antibiotic, it is associated with a wide range of ADRs, often serious. The present study showed a significant number of non-relevant co-trimoxazole prescriptions in patients who presented with ADRs, suggesting that many patients are unnecessarily exposed to co-trimoxazole risk and that prescribers may underestimate the potential ADRs of co-trimoxazole. Physicians should be more aware of the potential consequences of inappropriate prescribing co-trimoxazole; this antibiotic should only be used when there is no alternative and under an suitable monitoring.

**Funding:** None to declare.

**Competing interests :** None to declare.

**Ethical approval:** Not required.

## References

- [1] Lode H. Co-trimoxazole from the therapeutic viewpoint. *Infection* 1987;15 Suppl 5:S222-226.
- [2] Ho JM-W, Juurlink DN. Considerations when prescribing Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 2011;183:1851–8. <https://doi.org/10.1503/cmaj.111152>.
- [3] Hell K. Adverse reactions to Bactrim--a retrospective view. *Infection* 1987;15 Suppl 5:S227-230.
- [4] Zayyad H, Eliakim-Raz N, Leibovici L, Paul M. Revival of old antibiotics: needs, the state of evidence and expectations. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:536–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.021>.
- [5] Kaye KS, Gales AC, Dubourg G. Old antibiotics for multidrug-resistant pathogens: from in vitro activity to clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:542–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.020>.
- [6] Santé Publique France. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB-Raisin. Résultats 2015. 2017.
- [7] Bauer KA, Kullar R, Gilchrist M, File TM. Antibiotics and adverse events: the role of antimicrobial stewardship programs in “doing no harm.” *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:553–8. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000604>.
- [8] Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting : ICH n.d. <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/clinical-safety-data-management-definitions-and-standards-for-expedited-reporting.html> (accessed March 19, 2019).
- [9] Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs J-L, Jonville-Béra A-P, Lagier G, et al. Validation of a measurement scale: example of a French Adverse Drug Reactions Preventability Scale. *Therapie* 2005;60:39–45.
- [10] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Première conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. La pneumocystose au cours de l'infection à HIV. *Médecine Mal Infect* 1990;20:314–7. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(05\)81100-X](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(05)81100-X).
- [11] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Deuxieme conference de consensus en therapeutique anti-infectieuse. Antibiothérapie des infections urinaires. *Médecine Mal Infect* 1991;21:51–4. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(05\)80355-5](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(05)80355-5).

- [12] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Révision de la IV<sup>ème</sup> conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuses. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses. *Méd Mal Infect* 2000;30.
- [13] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Recommandations de pratique clinique. Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse) 2009:62.
- [14] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Sixième conférence en thérapeutique anti-infectieuse. Toxoplasmose et infection à HIV : état des connaissances et recommandations. Conférence d'experts. 1993:11.
- [15] Société de pathologie infectieuse de langue française, Association française d'urologie. Conférence de consensus co-organisée par la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et l'Association française d'urologie (AFU) – Infections urinaires nosocomiales de l'adulte 2003.
- [16] Heimpel H, Raghavachar A. Hematological side effects of co-trimoxazole. *Infection* 1987;15 Suppl 5:S248-253.
- [17] Schöpf E. Skin reactions to Co-trimoxazole. *Infection* 1987;15 Suppl 5:S254-258.
- [18] Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review. *Drug Saf* 2012;35:105–26. <https://doi.org/10.2165/11596570-000000000-00000>.
- [19] Palaka E, Grandy S, Darlington O, McEwan P, Doornewaard A van. Associations between serum potassium and adverse clinical outcomes: A systematic literature review. *Int J Clin Pract* 2020;74:e13421. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13421>.
- [20] Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf* 2006;29:385–96. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>.

## Tables

**Table 8.** Criteria for the assessment of clinical and biological justification of the co-trimoxazole indication

	Grade
Justification of treatment strategy	
First-line treatment	I
Justified second-line treatment <sup>a</sup>	II
Non-justified second-line treatment <sup>b</sup>	III
Non-justified treatment	IV
Reference document	
Summary of Product Characteristics	A
Other recommendations	B
No recommendation	C

<sup>a</sup> Second-line treatment justified by clinical criteria and/or susceptibility testing results

<sup>b</sup> Second-line treatment not justified by clinical criteria, susceptibility testing results or because of existence of therapeutic alternatives

**Table 2.** Description of the 96 cases of co-trimoxazole-induced adverse drug reactions

Characteristics	n (%)
<i>Patients characteristics</i>	
Age, mean (SD)	59.9 (21.6)
Female	39 (40.6)
At least one risk factor	60 (62.5)
≥ 65 years	41 (42.7)
History of hematological disorders	16 (16.7)
Kidney failure	15 (15.6)
Diabetes	15 (15.6)
Folic acid deficiency	2 (2.1)
<i>Treatment characteristics</i>	
Co-trimoxazole dose	
Sulfamethoxazole 800mg / Trimethoprim 160mg	34 (35.4)
Sulfamethoxazole 400mg / Trimethoprim 80mg	47 (49.0)
Missing data	15 (15.6)
Indication	
Urinary tract infections	27 (28.1)
Prophylaxis of opportunistic infections	15 (15.6)
Osteitis	9 (9.4)
Pneumocystosis / toxoplasmosis	8 (8.3)
Bronchopulmonary infections	5 (5.2)
Missing data	12 (12.5)
<i>ADRs characteristics</i>	
Type of ADRs	
Cutaneous disorders	46 (47.9)
Hematological disorders	25 (26.0)
Kidney injuries	7 (7.3)
Hepatitis	5 (5.2)
Neurological disorders	5 (5.2)
Serious ADRs	55 (57.3)
Hospitalization (or prolongation)	42 (43.8)
Important medical event	12 (12.5)
Life-threatening reaction	1 (1.0)
Evolution	
Recovery	56 (58.3)
Ongoing recovery	27 (28.1)
Not recovered	9 (9.4)
Sequelae	1 (1.0)
Unknown	3 (3.1)
Preventability	
Preventable	17 (17.7)
Potentially preventable	33 (34.4)
Not preventable	17 (17.7)
Not assessable	29 (30.2)

ADR, Adverse Drug Reaction; SD, Standard Deviation

**Table 3.** Relevance of co-trimoxazole prescription in the 96 cases of co-trimoxazole-induced adverse drug reactions

Characteristics	n (%)
<i>Respect of SPC recommendations</i>	
Non respect	64 (66.7)
Posology	4 (4.2)
Contraindications	2 (2.1)
Special warnings	63 (65.7)
Drug interactions	39 (40.6)
Too long treatment duration <sup>a</sup>	23 (53.5)
No discontinuation in case of hematological or cutaneous reactions <sup>b</sup>	25 (38.5)
At least two special warnings not respected	23 (24.0)
Respect	21 (21.9)
Not assessable	11 (11.5)
<i>Justification of indication</i>	
Highly justified	47 (49.0)
IA	28 (29.2)
IB	18 (18.8)
IIA	1 (1.0)
Justified	3 (3.1)
IIB	3 (3.1)
Poorly justified	2 (2.1)
IIIB	2 (2.1)
Not justified	26 (27.1)
IVA	6 (6.3)
IVC	20 (20.8)
Not assessable	18 (18.8)

ADR, Adverse Drug Reaction; SPC, Summary of Product Characteristics

<sup>a</sup>Among patients with folic acid deficiency including subjects  $\geq 65$  years old (n=43)

<sup>b</sup>Among patients with hematological or cutaneous reactions (n=65)





## 3.2. Utilisation inappropriée d'un antibiotique et survenue d'une résistance bactérienne aux antibiotiques

### 3.2.1. Résumé de l'article

*Coppry M, Jeanne-Leroy C, Noize P, Dumartin C, Boyer A, Bertrand X, Dubois V, Rogues A-M. Antibiotics associated with acquisition of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in ICUs: a multicentre nested case–case–control study. J Antimicrob Chemother. 2019 Feb 1;74(2):503–10.*

#### Contexte

Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes (CRPA) sont responsables d'infections graves, principalement dans les services de réanimation. Une exposition à des antibiotiques autres que les carbapénèmes a été associée à l'identification de CRPA ; c'est pourquoi nous avons cherché à mieux identifier ces antibiotiques en utilisant un schéma d'étude double cas-témoins.

#### Méthodes

Une étude double cas-témoins nichée dans une cohorte multicentrique prospective comprenant 1808 adultes hospitalisés dans 10 services de réanimation français a été réalisée. Cette cohorte avait été constituée en 2009 dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique qui avait pour objectif initial d'étudier la dynamique de l'acquisition exogène de *P. aeruginosa* en réanimation. Le schéma d'étude double cas-témoin a été spécifiquement élaboré afin de maîtriser les limites connues des études évaluant les facteurs de risque de la résistance microbienne aux antibiotiques. Les patients inclus étaient dépistés par écouvillonnage rectal à la recherche de *P. aeruginosa* à l'admission en réanimation, puis chaque semaine. Tous les prélèvements de dépistage ou à visée diagnostique ont été analysés. Les cas étaient les patients avec une souche de CRPA isolée et les patients avec une souche de *P. aeruginosa* sensible aux carbapénèmes isolée (CSPA). Les témoins étaient des patients chez qui de *P. aeruginosa* n'a jamais été isolé, appariés à chaque cas selon le centre, la durée du séjour et la période d'hospitalisation. Les effets de l'exposition aux antibiotiques ont été explorés, après ajustement sur l'exposition antérieure aux carbapénèmes et sur des facteurs de confusion connus dont la pression de colonisation, avec deux modèles de régression logistique : CRPA *versus* témoins et CSPA *versus* témoins. Les deux modèles ont été comparés afin d'identifier les facteurs de risque spécifiques à l'identification de CRPA.

## Résultats

Cinquante-neuf cas CRPA, 83 cas CSPA et 142 témoins ont été comparés. Dans les analyses multivariées ajustées, l'exposition aux carbapénèmes et aux antibiotiques appartenant au groupe des  $\beta$ -lactamines inactives contre *P. aeruginosa* étaient des facteurs de risque indépendants de l'identification de CRPA (OR = 1,205 ; IC 95% [1,079-1,346] et OR = 1,101 ; IC 95% [1,010-1,201] respectivement). Inversement, l'exposition à des  $\beta$ -lactamines actives contre *P. aeruginosa* était un facteur protecteur indépendant de l'identification de CSPA (OR = 0,868 ; IC 95 % [0,772-0,976]).

## Conclusions

Outre l'exposition aux carbapénèmes, l'exposition aux  $\beta$ -lactamines inactives contre *P. aeruginosa* est un facteur de risque spécifique pour l'identification de CRPA. Les cliniciens doivent mettre en balance les avantages potentiels de l'administration de ces antibiotiques, notamment dans les protocoles de traitements empiriques, avec celui du risque accru d'infection par *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes.

**3.2.2. Article publié : Antibiotics associated with acquisition of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in ICUs: a multicentre nested case–case–control study**

Coppy M, Jeanne-Leroyer C, Noize P, Dumartin C, Boyer A, Bertrand X, Dubois V, Rogues A-M. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Feb 1;74(2):503–10.



**Antibiotics associated with acquisition of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in ICUs: a multicentre nested case–case–control study**

M. Coppry<sup>1,2\*</sup>, C. Jeanne-Leroyer<sup>3</sup>, P. Noize<sup>2</sup>, C. Dumartin<sup>2,4</sup>, A. Boyer<sup>5</sup>, X. Bertrand<sup>6</sup>, V. Dubois<sup>7,8</sup> and A.-M. Rogues<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univ. Bordeaux, CHU Bordeaux, Hygiène hospitalière, F-33000 Bordeaux, France;

<sup>2</sup>Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France;

<sup>3</sup>CHU Bordeaux, Hygiène hospitalière, F-33000 Bordeaux, France;

<sup>4</sup>Univ. Bordeaux, CHU Bordeaux, CPIAS Nouvelle-Aquitaine, F-33000 Bordeaux, France;

<sup>5</sup>Univ. Bordeaux, CHU Bordeaux, Réanimation médicale, F-33000 Bordeaux, France;

<sup>6</sup>Univ. Besançon, CHU Besançon, Hygiène hospitalière, F-25000 Besançon, France;

<sup>7</sup>Univ. Bordeaux, CHU Bordeaux, Laboratoire de bactériologie, F-33000 Bordeaux, France;

<sup>8</sup>Univ. Bordeaux, CNRS UMR 5234, F33000 Bordeaux, France

\*Corresponding author. E-mail: maider.coppry@chu-bordeaux.fr

## Abstract

**Background:** Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) strains are involved in severe infections, mostly in ICUs. Exposure to antibiotics other than carbapenems may be associated with isolation of CRPA; therefore, we aimed to identify those antibiotics using the case–case–control study design.

**Methods:** A case–case–control study was conducted in 2015 in a prospective multicentre cohort that included 1808 adults hospitalized in 2009 in 10 French ICUs. Patients were screened for *P. aeruginosa* at admission to the ICU and then weekly. Cases were patients with CRPA and patients with carbapenem-susceptible *P. aeruginosa* (CSPA) isolation. Controls were patients without *P. aeruginosa* isolation, matched with each case according to centre, length of stay and hospitalization period. Effects of antibiotic exposure were explored, after adjusting for prior treatment with carbapenems and confounding factors comprising colonization pressure with two logistic regression models. The two models were compared to identify specific risk factors for CRPA isolation.

**Results:** Fifty-nine CRPA, 83 CSPA and 142 controls were compared. In adjusted multivariable analyses, exposure to carbapenems and to antibiotics belonging to the group of b-lactams inactive against *P. aeruginosa* were independent risk factors for CRPA isolation (OR, 1.205; 95% CI, 1.079–1.346 and OR, 1.101; 95% CI, 1.010–1.201, respectively). Conversely, exposure to b-lactams active against *P. aeruginosa* was an independent protective factor for CSPA isolation (OR, 0.868; 95% CI, 0.772–0.976).

**Conclusions:** Besides carbapenem exposure, exposure to b-lactams inactive against *P. aeruginosa* was a specific risk factor for CRPA isolation. Clinicians should counterweigh the potential benefits of administering these antibiotics against the increased risk of CRPA infection.

## Introduction

*Pseudomonas aeruginosa* is the most common pathogen responsible for healthcare-associated infections in ICUs.<sup>1,2</sup> Infections caused by *P. aeruginosa*, especially ventilator-associated pneumonia or bloodstream infections, are particularly severe and the risk of death increases when this pathogen is MDR.<sup>3</sup> Indeed, carbapenem-resistant *P. aeruginosa* (CRPA) infections have been associated with higher mortality and longer hospital stay.<sup>4–6</sup> Mortality rates greater than 50% have been reported among patients with nosocomial infections caused by *P. aeruginosa* carrying a metallo- $\beta$ -lactamase.<sup>7</sup> Patients with CRPA bacteraemia have also been identified as being at higher risk of death compared with those with carbapenem-susceptible *P. aeruginosa* (CSPA) bloodstream infections.<sup>8</sup> Carbapenems have excellent clinical utility for the treatment of ventilator-associated pneumonia and other prominent infections in ICUs, therefore the emergence of resistance to carbapenems is challenging owing to the limited number of antimicrobial agents available to treat this type of infection.<sup>9</sup> *P. aeruginosa* is able to develop resistance mechanisms after exposure to carbapenems and other classes of antibiotics. Previous studies identified risk factors for isolation of CRPA, such as previous use of imipenem and also of various other antibiotics such as vancomycin, amoxicillin/clavulanic acid, piperacillin/tazobactam, second-generation cephalosporins and aminoglycosides.<sup>10–15</sup> However, most of these studies had several methodological limitations: improper design, unclear antibiotic exposure definition, confounding factors (especially colonization pressure) not taken into account and no screening of *P. aeruginosa* among inpatients.<sup>10</sup> As a result, the role of antibiotics other than carbapenems in the isolation of CRPA remains unclear, whereas it could help clinicians when defining probabilistic antibiotic therapy in ICUs. We aimed to identify antibiotics other than carbapenems associated with CRPA isolation in adults in ICUs using the case–case–control study design and taking into account non-antibiotic exposures at the patient level.

## Methods

### Case–case–control study design

The case–case–control study was designed to overcome limitations of studies exploring risk factors for antimicrobial resistance. It uses two separate case–controls within a single study. The first analysis compares patients from whom a resistant strain of a microorganism of interest was isolated with control patients without the microorganism who are representative of the source population; the second analysis compares patients from whom a susceptible strain of the microorganism was isolated with the same microorganism-free control patients.



These two analyses provide two risk models, one for the isolation of the resistant strain and the other one for the isolation of the susceptible strain. Then the two models are qualitatively compared to identify specific risk factors associated with the isolation of the resistant strain.<sup>16</sup> Since its first description, this study design has been widely used to assess risk factors for antimicrobial resistance.<sup>17–21</sup>

## Setting

### *Population source*

We used available data from the multicentre Dynamics of Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* (DYNAPYO) cohort, which was prospectively built in 2009 in 10 ICUs from eight French hospitals (Besancon, Bordeaux, Garches, Lyon, Montpellier, Paris, Lens and Tourcoing) to assess the respective contributions of individual and ICU environmental risk factors for *P. aeruginosa* acquisition.<sup>22,23</sup> Participation was voluntary among ICUs participating in the French ICU nosocomial infections surveillance network REA-RAISIN.<sup>24</sup> The DYNAPYO cohort included 1808 adults hospitalized in an ICU for more than 24 h during the cohort inclusion period. Patients included in the DYNAPYO cohort were screened for *P. aeruginosa* upon admission to the ICU, then weekly and at discharge (oropharyngeal or sputum and rectal swab specimens). Inpatient characteristics collected were: on admission, age, sex, simplified acute physiology score (SAPS II) within 24 h after admission, Charlson comorbidity index for chronic diseases,<sup>25</sup> history of previous hospitalization (1 year before admission), previous surgery (30 days before admission) and history of previous *P. aeruginosa* infection or colonization; and during the ICU stay, duration of mechanical ventilation, antibiotic treatment (recorded daily) and the nine equivalents of nursing manpower use score (NEMS).<sup>26</sup> All screening and collection of diagnostic samples performed during the DYNAPYO cohort study were tested. Bacterial colonies growing on selective media were identified to the species level. The susceptibility of *P. aeruginosa* strains to carbapenems (imipenem and meropenem) was determined using the Mueller–Hinton agar disc diffusion method. Inhibition zones were interpreted using the Comité de l'Antibiogramme-Société Française de Microbiologie ([www.sfm-microbiologie.org](http://www.sfm-microbiologie.org)) recommendations.<sup>27</sup>

### *Cases and control groups*

We investigated antibiotics associated with CRPA isolation and with CSPA isolation using the case–case–control study design nested in the DYNAPYO cohort, after adjusting for non-antibiotic exposures and inpatient characteristics. The first case group (CRPA cases) included patients who were negative for *P. aeruginosa* at admission and from whom a CRPA strain was isolated from diagnostic or screening samples after 48 h of ICU stay. The second case group

(CSPA cases) included patients who were negative for *P. aeruginosa* at admission and from whom a CSPA strain was isolated from diagnostic or screening samples after 48 h of ICU stay. The source population consisted of patients included in the DYNAPYO cohort from whom a *P. aeruginosa* strain was never isolated from diagnostic or screening samples during their ICU stay. We selected one control per each CSPA and CRPA case from the source population according to the following matching criteria: ICU, length of stay and hospitalization period.

#### *Antibiotic exposures*

Individual antibiotic treatments were recorded daily in the DYNAPYO cohort study. For the case–case–control study, antibiotics were first classified according to antibiotic groups and natural in vitro susceptibility of WT *P. aeruginosa* (Table 1). Antibiotic group exposures were then expressed as cumulative duration of treatment in number of days and were analysed as continuous variables.

#### *Non-antibiotic exposures*

Non-antibiotic exposures were inpatient characteristics, mechanical ventilation expressed as cumulative duration in days, and colonization pressure. Colonization pressure was calculated in patient–days for each included patient, as the cumulative number of patients positive for CRPA in the same unit (colonized or infected patients) from admission to the day prior to *P. aeruginosa* acquisition for cases or from admission to discharge for controls.

### **Statistical analysis**

Univariate and multivariable analyses were performed using logistic regression models. CRPA acquisition and CSPA acquisition were considered separate outcomes. The exposure to each antibiotic group was assessed adjusting for non-antibiotic exposures. ORs and 95% CIs were calculated for all antibiotic groups. Variables (antibiotic group, inpatient characteristics and non-antibiotic exposures) related to outcomes with a conservative threshold of 20% on the Wald test were maintained for multivariable models. Duration of treatment with carbapenems (adjustment variable) was always kept in the models even if not significant. A descendent stepwise approach was used to identify independent associations, and variables were removed manually. A P value of 0.05 was considered statistically significant. Effect modification and collinearity were searched, and the validity of two final models was assessed by estimating their goodness-of-fit using the Hosmer–Lemeshow test. Qualitative comparison between the two models was then performed to identify specific risk factors for CRPA acquisition. All analyses were performed using the SAS 9.1 software package (SAS Institute, NC, USA).

## Ethics

The DYNAPYO cohort study was approved by the national ethics committee [Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)] according to the Hospital clinic research programme (PHRC).

## Results

### Study population

Among 1808 patients included in DYNAPYO cohort, 1314 had no *P. aeruginosa* colonization or infection on admission and were eligible for the case–case–control study (Figure 1). Among them, 201 acquired *P. aeruginosa* during their ICU stay; isolates were available from 142 of these 201 patients, of whom 59 were CRPA cases and 83 were CSPA cases. Among the 1113 patients from whom *P. aeruginosa* was never isolated we selected 142 controls according to matching criteria. On admission, no major differences in baseline characteristics between cases and controls were observed; however, cases were more severely ill than controls, with higher SAPS II and longer duration of mechanical ventilation (Table 2).

### Case–case–control analyses

#### *CRPA cases versus controls*

In univariate analyses, compared with controls, CRPA cases were more severely ill (higher Charlson score, SAPS II and cumulative NEMS) and had a higher colonization pressure, an increased length of invasive mechanical ventilation and a longer exposure to carbapenems (Table 2). In multivariable analyses, after adjustment for confounders and other non-antibiotic exposures, CRPA cases were independently significantly associated with exposure to carbapenems (OR, 1.205; 95% CI, 1.079–1.346), and with exposure to the group of b-lactams inactive against *P. aeruginosa* (OR, 1.101; 95% CI, 1.010–1.201). No statistically significant interaction was found. The Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test indicated that the final CRPA acquisition model reflected the data ( $P=0.12$ ). CSPA cases versus controls Compared with controls, CSPA cases had higher SAPS II, longer duration of invasive mechanical ventilation and longer exposure to the group of b-lactams inactive against *P. aeruginosa* and the group of third-generation cephalosporins (3GCs) inactive against *P. aeruginosa* (Table 2). In multivariable analyses, after adjustment for confounders and other non-antibiotic exposures,

CSPA cases were independently associated with exposure to the group of b-lactams active against *P. aeruginosa* (OR, 0.868; 95% CI, 0.772–0.976). No statistically significant interaction was found. The Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test indicated that the final CSPA acquisition model reflected the data (P= 0.51).

#### *Comparison of the two models*

Among prior antibiotic exposures, only exposure to the group of b-lactams inactive against *P. aeruginosa* was associated with the acquisition of CRPA, whereas there was no association with CSPA acquisition (Table 3).

### **Discussion**

Several studies have demonstrated that case–case–control study design is the most effective and accurate design to assess risk factors for antibiotic resistance in microorganisms because of the simultaneous comparison of factors associated with isolation of resistant strains and of susceptible strains.<sup>16,28–30</sup> This is why we performed a case–case–control study nested in a cohort of inpatients in 10 French ICUs to identify antibiotics other than carbapenems associated with CRPA acquisition.

When the two models were compared, we found that, in ICUs, the risk of CRPA acquisition was associated with carbapenem exposure but also with exposure to b-lactams inactive against *P. aeruginosa* (i.e. amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, oxacillin, cloxacillin, first- and second-generation cephalosporins and ertapenem). Furthermore, as expected, patients with CRPA fared worse than others. A meta-analysis showed that clinical severity and exposure to medical devices were also the most frequently reported risk factors.<sup>10</sup> Our finding that exposure to carbapenems was associated with the acquisition of CRPA strains is consistent with previous studies. Other antibiotics were also identified as a risk factor for CRPA acquisition in those studies, but their results should be interpreted with consideration of the strengths and limitations of their design and data analysis.<sup>31–34</sup>

For instance, exposure to fluoroquinolones has been associated with the acquisition of CRPA in some studies.<sup>35–38</sup> It has been postulated that fluoroquinolones may induce the expression of multidrug efflux pumps, producing an MDR *P. aeruginosa* phenotype.<sup>39,40</sup> We did not identify such an association, possibly because of decreased fluoroquinolone use in France since 2006 or because the design or population of previous studies was different to ours.<sup>41</sup> Previous exposure to aminoglycosides was associated with CRPA acquisition in some studies but not in our study, probably because aminoglycosides are prescribed in association

with empirical antibiotic treatment in French ICUs.<sup>13,15,42</sup> Exposure to glycopeptides was identified as a risk factor for CRPA acquisition in case–control studies and surprisingly in case–case–control. We did not identify such an association in our study; this may be explained by misclassification bias because in previous studies controls weren't screened routinely.<sup>13,14,43</sup>

Our study showed that exposure to the group of b-lactams inactive against *P. aeruginosa* frequently used in first-line treatment (especially amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid or ertapenem) or for surgical prophylaxis (first- and second-generation cephalosporins) was a risk factor for CRPA. We hypothesize that this may be due to antibiotic selection pressure, the selection of intestinal flora making the host more susceptible to colonization by resistant strains.

In a prospective observational study not focused on *P. aeruginosa*, the duration of previous piperacillin/tazobactam and aminoglycoside treatment in days was independently associated with carbapenem-resistant Gram-negative bacilli acquisition in ICUs; however, results were not adjusted for colonization pressure.<sup>15</sup> In our study, previous treatment with piperacillin, piperacillin/tazobactam, ticarcillin or ticarcillin/clavulanic acid was a protective factor for CSPA acquisition. Therefore those antibiotics administered to critically ill patients not previously colonized by *P. aeruginosa* may decrease the burden of new acquisition.

Furthermore, part of the discrepancy among studies regarding the role of previous use of antibiotics on *P. aeruginosa* carbapenem resistance may be due to local differences in *P. aeruginosa* mechanisms of resistance. In France, more than 90% of *P. aeruginosa* strains are susceptible to piperacillin/tazobactam and more than 80% are susceptible to ticarcillin.<sup>44</sup> We hypothesized that administration of those antibiotics to ICU inpatients would reduce digestive colonization by *P. aeruginosa*. In our study, almost 90% of CRPA and CSPA strains were susceptible to piperacillin/tazobactam. Treatment with b-lactams inactive against *P. aeruginosa*, particularly amoxicillin/clavulanic acid, can reduce normal flora, which could lead to colonization with *P. aeruginosa*, but also has been thought to foster imipenem resistance by selecting strains with stably derepressed b-lactamase production, which could then be more likely to lose their porin OprD2.<sup>14,45–47</sup> In contrast to other countries, in France the main mechanism for imipenem resistance in *P. aeruginosa* is the repression or inactivation of the OprD gene encoding porin OprD2.<sup>45</sup> For example, in Latin America, *P. aeruginosa* produces metallo-b-lactamase and more than 80% of *P. aeruginosa* strains are resistant to piperacillin/tazobactam.<sup>48,49</sup>

### *Strengths and limitations*

To the best of our knowledge, this is the first case–case–control study exploring antibiotics associated with carbapenem resistance in *P. aeruginosa* taking into account exposure to colonization pressure during inpatients' ICU stay. Colonization pressure, measured at the patient level, was an independent risk factor for the acquisition of *P. aeruginosa* in a critical care setting where most patients were exposed to antibiotics and where the acquisition can be due to cross-transmission.<sup>34,50</sup> Use of the DYNAPYO cohort allowed us to have a valid definition of cases and controls. Indeed, inpatients included in the DYNAPYO cohort were regularly screened (upon admission, weekly and at discharge) to search for the acquisition (or not) of *P. aeruginosa*. In fact, misclassification bias was limited, and we took into account both carriage and infection. Controls were selected in the same wards as cases and with the same index time as cases to reduce selection bias and bias related to non-antibiotic exposures.<sup>51</sup> Moreover, variables influencing *P. aeruginosa* transmission in the ICU, such as colonization pressure, are important confounding factors, but rarely measured in previous studies of CRPA determinants. We were able to take into account colonization pressure as a confounding factor in our study, expressed as the duration of exposure for inpatients with CRPA carriage or infection. That was rarely done in previous studies.<sup>34,52</sup> In our study, antibiotic exposure definition was another strength because we used the cumulative duration of exposure in number of days, providing a more robust characterization of antibiotic exposure; indeed, the risk associated with antibiotic exposure is cumulative.<sup>16,29</sup> Studies expressing antibiotic exposure as a dichotomous variable miss a potential impact of treatment duration, reducing the power to detect associations and resulting in data misinterpretation.<sup>30,53</sup>

Nevertheless, our work presents some limitations. First, in this study, we did not investigate molecular resistance mechanisms of the *P. aeruginosa* strain. In France the main mechanism of carbapenem resistance is loss of the porin OprD2, therefore extrapolation of our findings to other settings with lower prevalence of porin OprD2-induced resistance must be done cautiously. Second, we did not exclude cross-transmission of *P. aeruginosa* between inpatients with molecular typing, even taking into account the colonization pressure. A third limitation was the limited number of cases because some isolates were not available. Fourth, despite the size of the source population, our matching criteria did not allow us to identify more than one control per case; in addition a misclassification bias could result from screening for susceptibility. Furthermore, we didn't take into account the environmental reservoir of *P. aeruginosa*. Last, our definition of antibiotic exposure did not take into account the dose of antibiotics, nor antibiotic combinations that are known to prevent emerging resistance and which are frequently prescribed in the ICU.

## Conclusions

Our results must be taken into account to define a probabilistic treatment protocol in the ICU. They provide strong evidence for limiting the use of carbapenems and of b-lactams inactive against *P. aeruginosa* in order to prevent the worrying problem of emerging CRPA while b-lactams with anti-pseudomonal activity protect from CSPA acquisition. Consequences for ICU inpatients will be reduced carriage of *P. aeruginosa* and reduced risk of invasive infection, thanks to the decreased selective antibiotic pressure.

## Acknowledgements

We thank the staff of the ICU, microbiology laboratories and infection control teams of the eight participating centres and the DYNAPYO (Dynamics of Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa*) study group: the authors and A-G. Venier, C. Slekovec, D. Talon, S. Parer, S. Alfandari, J.-M. Guerin, B. Megarbane, C. Lawrence, B. Clair, A. Lepape, M. Perraud, P. Cassier, D. Trivier, J. Asselineau, R. Thiébaud, C. Ducerf, N. Aubin, H. Boulestreau, V. Caillaux, S. Chaaraki, P. Chardon, S. Conrozier, A. Delahaye, D. Gruson, A. Kane, D. Krasteva, V. Lubet, A. Mahy, C. Maldonado, M. Provent, L. Raskine, H. Thizy, E. Tognet and A. Varin.

## Funding

This work was supported by the French Ministry of Health (PHRC Hospital clinic research programme number CHUBX 2008/15, 03/12/2008).

## Transparency declarations

None to declare.

## References

1 Gupta R, Malik A, Rizvi M et al. Epidemiology of multidrug-resistant Gramnegative pathogens isolated from ventilator-associated pneumonia in ICU patients. *J Glob Antimicrob Resist* 2017; 9: 47–50.

- 2 European Centre for Disease prevention and Control (ECDC). Healthcare associated infections acquired in intensive care units—Annual Epidemiological Report for 2015. 2017. <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcareassociated-infections-acquired-intensive-care-units-annual>
- 3 Vincent J-L, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323–9.
- 4 Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG et al. Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 47–53.
- 5 Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L et al. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1128–33.
- 6 Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 43–8.
- 7 Zavascki AP, Goldani LZ, Gonçalves ALS et al. High prevalence of metallo-β-lactamase-mediated resistance challenging antimicrobial therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in a Brazilian teaching hospital. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 343–5.
- 8 Zhang Y, Chen X-L, Huang A-W et al. Mortality attributable to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a metaanalysis of cohort studies. *Emerg Microbes Infect* 2016; 5: e27.
- 9 Morales E, Cots F, Sala M et al. Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *BMC Health Serv Res* 2012; 12:122.
- 10 Voor In 't Holt AF, Severin JA, Lesaffre EMEH et al. A systematic review and meta-analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2626–37.
- 11 Falagas ME, Koletsis PK, Kopterides P et al. Risk factors for isolation of strains susceptible only to polymyxin among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2541–3.
- 12 Kang C-I, Kim S-H, Park WB et al. Risk factors for antimicrobial resistance and influence of resistance on mortality in patients with bloodstream infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist* 2005; 11: 68–74.
- 13 Harris AD, Smith D, Johnson JA et al. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 340–5.



- 14 Onguru P, Erbay A, Bodur H et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors for nosocomial infections. *J Korean Med Sci* 2008; 23:982–7.
- 15 Marchenay P, Blasco G, Navellou J-C et al. Acquisition of carbapenem resistant Gram-negative bacilli in intensive care unit: predictors and molecular epidemiology. *Med Mal Infect* 2015; 45: 34–40.
- 16 Kaye KS, Harris AD, Samore M et al. The case-case-control study design: addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 346–51.
- 17 Thatrimontrichai A, Apisarnthanarak A, Chanvitan P et al. Risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in neonatal intensive care unit: a case-case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 140–5.
- 18 Ng TM, Teng CB, Lye DC et al. A multicenter case-case control study for risk factors and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 49–55.
- 19 Russo A, Campanile F, Falcone M et al. Linezolid-resistant staphylococcal bacteraemia: a multicentre case–case–control study in Italy. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45: 255–61.
- 20 Cheah ALY, Peel T, Howden BP et al. Case-case-control study on factors associated with vanB vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteraemia. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 353.
- 21 Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaki M et al. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum-b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case–control study. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1383–91.
- 22 Venier A-G, Leroyer C, Slekovec C et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in intensive care units: a prospective multicentre study. *J Hosp Infect* 2014; 88: 103–8.
- 23 Hoang S, Georget A, Asselineau J et al. Risk factors for colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units in France. *PLoS One* 2018; 13: e0193300.
- 24 Desenclos J-C. RAISIN Working Group. RAISIN—a national programme for early warning, investigation and surveillance of healthcare-associated infection in France. *Euro Surveill* 2009; 14: pii=19408.

- 25 Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–83.
- 26 Reis Miranda D, Moreno R, Iapichino G. Nine equivalents of nursing manpower use score (NEMS). *Intensive Care Med* 1997; 23: 760–5.
- 27 Société Française de Microbiologie. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie—Recommandations 2009. [http://www.sfmmicrobiologie.org/UserFiles/files/casfm\\_2009-1.pdf](http://www.sfmmicrobiologie.org/UserFiles/files/casfm_2009-1.pdf).
- 28 Harris AD, Carmeli Y, Samore MH et al. Impact of severity of illness bias and control group misclassification bias in case-control studies of antimicrobial-resistant organisms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:342–5.
- 29 D'Agata EMC. Methodologic issues of case-control studies: a review of established and newly recognized limitations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 338–41.
- 30 Hyle EP, Bilker WB, Gasink LB et al. Impact of different methods for describing the extent of prior antibiotic exposure on the association between antibiotic use and antibiotic-resistant infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 647–54.
- 31 Abdallah M, Badawi M, AmirahMF et al. Impact of carbapenem restriction on the antimicrobial susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in the ICU. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 3187–90.
- 32 Ohshima T, Asai S, Miyazawa M et al. The implementation of a hospital-wide practice for the selective use of carbapenems based on the monitoring of susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Tokai J Exp Clin Med* 2017; 42: 176–81.
- 33 Troillet N, Samore MH, Carmeli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1094–8.
- 34 Cobos-Trigueros N, Sole´ M, Castro P et al. Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* and its resistance phenotypes in critically ill medical patients: role of colonization pressure and antibiotic exposure. *Crit Care* 2015; 19: 218.
- 35 Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I et al. Imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates: risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 893–900.
- 36 Van der Bij AK, Van Mansfeld R, Peirano G et al. First outbreak of VIM-2 metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in The Netherlands: microbiology, epidemiology and clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 513–8.

- 37 Kohlenberg A, Weitzel-Kage D, van der Linden P et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a surgical intensive care unit. *J Hosp Infect* 2010; 74: 350–7.
- 38 Montero M, Sala M, Riu M et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case–control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 335–9.
- 39 Alyaseen SA, Piper KE, RouseMS et al. Selection of cross-resistance following exposure of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates to ciprofloxacin or cefepime. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2543–5.
- 40 Peña C, Guzmán A, Suarez C et al. Effects of carbapenem exposure on the risk for digestive tract carriage of intensive care unit-endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1967–71.
- 41 Réseau ATB Raisin. Surveillance de la consommation des antibiotiques. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques>.
- 42 Fortaleza CMCB, Freire MP, Moreira Filho Dde C et al. Risk factors for recovery of imipenem- or ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among patients admitted to a teaching hospital in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 901–6.
- 43 Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case–control studies in hospitalized patients. *J Hosp Infect* 2005; 59: 96–101.
- 44 Observatoire National de l’Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA). Rapport d’activité/Annual Report. <http://onerbadoc.onerba.org/Rapports/Rapport-ONERBA-2015.pdf>.
- 45 Lepelletier D, Cady A, Caroff N et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal carriage among hospitalized patients: risk factors and resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 66: 1–6.
- 46 Filius PMG, Gyssens IC, Kershof IM et al. Colonization and resistance dynamics of Gram-negative bacteria in patients during and after hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2879–86.
- 47 Bonten MJ, Bergmans DC, Speijer H et al. Characteristics of polyclonal endemicity of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in intensive care units. Implications for infection control. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1212–9.

- 48 Toval F, Guzmán-Marte A, Madriz V et al. Predominance of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates carrying bla IMP and bla VIM metallo-β-lactamases in a major hospital in Costa Rica. J Med Microbiol 2015; 64: 37–43.
- 49 Polotto M, Casella T, de Lucca Oliveira MG et al. Detection of *P. aeruginosa* harboring bla CTX-M-2, bla GES-1 and bla GES-5, bla IMP-1 and bla SPM-1 causing infections in Brazilian tertiary-care hospital. BMC Infect Dis 2012; 12: 176.
- 50 Bonten MJ, Slaughter S, Amberg AW et al. The role of “colonization pressure” in the spread of vancomycin-resistant *Enterococci*: an important infection control variable. Arch Intern Med 1998; 158: 1127–32.
- 51 Rafailidis PI, Bliziotis IA, Falagas ME. Case–control studies reporting on risk factors for emergence of antimicrobial resistance: bias associated with the selection of the control group. Microb Drug Resist 2010; 16: 303–8.
- 52 Boyer A, Doussau A, Thiébault R et al. *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit: relationship between antibiotic selective pressure and patients’ environment. Crit Care 2011; 15: R55.
- 53 Tumbarello M, Repetto E, Treccarichi EM et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. Epidemiol Infect 2011; 139: 1740–9.

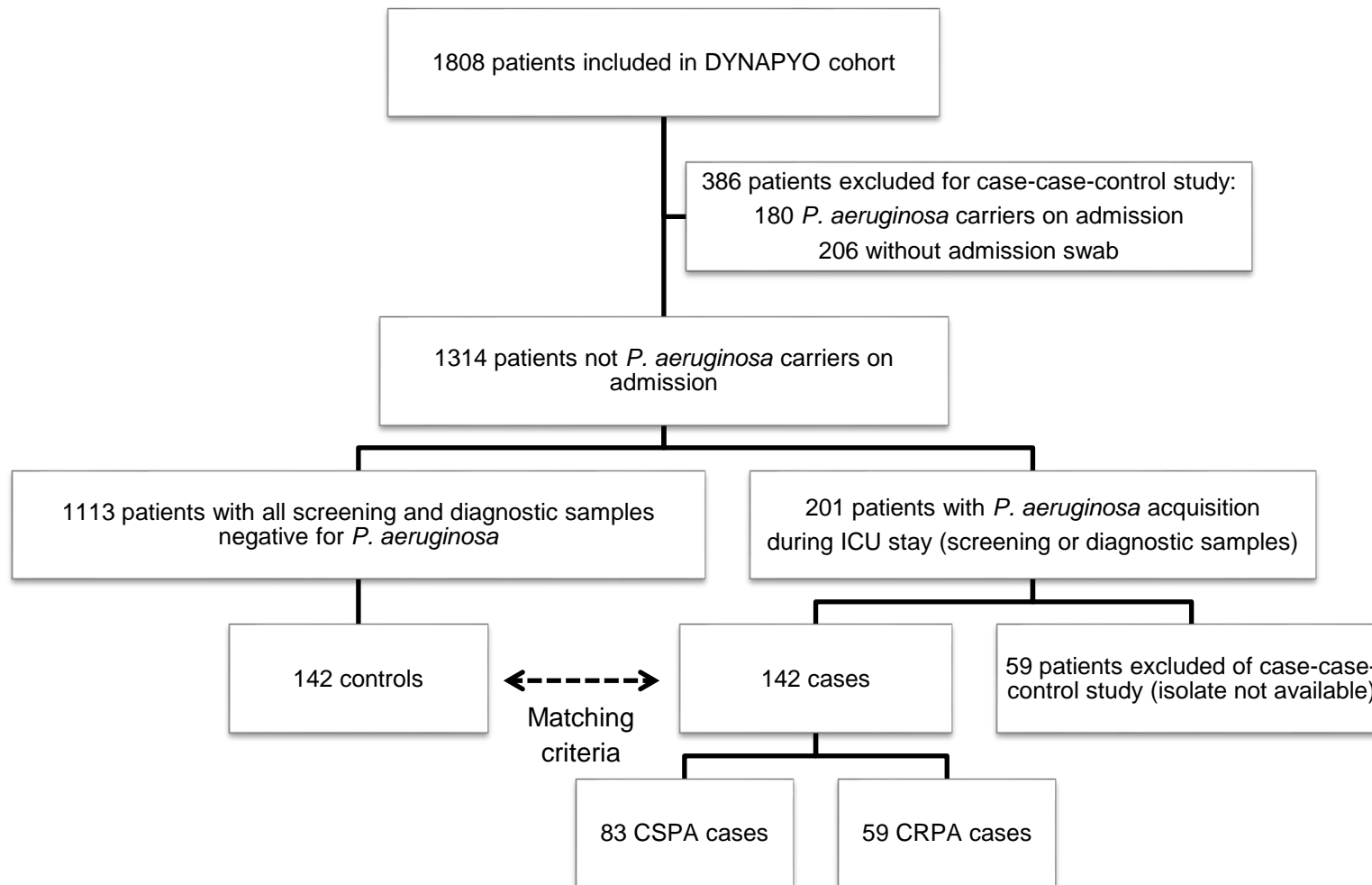


Figure 1. Flowchart of the study population and case-case-control matching

Table 9. Groups of antibiotics of exposure by family and *P. aeruginosa* wild type susceptibility

<i>P. aeruginosa</i> wild type susceptibility		
	Susceptible	Non-Susceptible
Beta-lactams	<i>Group Carbapenems</i> Imipenem Meropenem	
	<i>Group Beta-lactams active on PA</i>  Piperacillin Piperacillin/Tazobactam Ticarcillin Ticarcillin/Clavulanic acid	<i>Group Beta-lactams inactive on PA</i>  Amoxicillin Amoxicillin/Clavulanic acid Cloxacillin Ertapenem 1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> generation cephalosporins
	<i>Group 3GC active on PA</i> Ceftazidime Cefepime Cefpirome Aztreonam	<i>Group 3GC inactive on PA</i> Cefotaxime Ceftriaxone
Fluoroquinolones	<i>Group Fluoroquinolones</i> Ciprofloxacin Levofloxacin Ofloxacin	
Aminoglycosides	<i>Group Aminoglycosides</i> Amikacin Gentamicin Tobramycin	
Glycopeptides		<i>Group Glycopeptides</i> Teicoplanin Vancomycin
Nitro-imidazoles		<i>Group Nitro-imidazole</i> Metronidazole
Others		<i>Group other antibiotics</i> Macrolides 1 <sup>st</sup> generation quinolones Cyclins Colistin Fosfomycin Fusidic acid Sulfamethoxazol/Trimethoprim Thiamphenicol

Table 10. Univariate analyses of CRPA and CSPA Cases vs. Controls

Variable	Controls (n = 142)	Cases		Univariate analysis			
				CRPA cases vs. Controls		CSPA cases vs. Controls	
		CRPA (n = 59)	CSPA (n = 83)	CI 95%	p	CI 95%	p
<b>Socio-demographic characteristics</b>							
Male gender, %	64.8	71.2	60.2	[0.385 – 1.441]	0.38	[0.695 – 2.123]	0.49
Age (years)	57.1 ± 18.3	60.7 ± 17.8	60.6 ± 19.2	[0.994 – 1.029]	0.20	[0.995 – 1.025]	0.18
<b>Medical history</b>							
Hospitalization in the previous year, %	49.3	43.1	54.3	[0.421 – 1.441]	0.43	[0.708 – 2.114]	0.47
Surgery in the previous month, %	21.8	12.1	26.5	[0.203 – 1.065]	0.07	[0.688 – 2.423]	0.42
History of colonization/infection by PA, %	9.1	5.1	6	[0.827 – 12.346]	0.09	[0.049 – 4.080]	0.48
<b>Clinical data</b>							
Charlson score	2.0 ± 2.1	2.7 ± 2.5	1.9 ± 2.3	[1.010 – 1.316]	0.03	[0.846 – 1.084]	0.49
SAPS II	45.0 ± 19.4	54.8 ± 16.5	48.0 ± 16.6	[1.011 – 1.045]	< 0.05	[1.004 – 1.034]	< 0.05
Cumulative NEMS	328.1 ± 249.8	473.1 ± 331.6	356.6 ± 208.7	[1.001 – 1.003]	< 0.05	[0.999 – 1.001]	0.92
<b>Non-antibiotics exposures</b>							
Colonization pressure	10.3 ± 8.0	15.8 ± 13.6	10.8 ± 6.8	[1.002 – 1.065]	< 0.05	[0.961 – 1.029]	0.76
Cumulative duration of invasive mechanical ventilation in days	7.6 ± 8.8	14.4 ± 14.9	10.1 ± 6.8	[1.022 – 1.092]	< 0.05	[1.006 – 1.078]	< 0.05
<b>Antibiotics (duration of treatment in days)</b>							
Group Carbapenem	7 (3 – 10)	9 (8 – 12)	4.3 (2 – 9)	[1.088 – 1.340]	< 0.05	[0.626 – 1.045]	0.10
Group Beta-lactams active on PA	7 (3 – 8)	5.5 (3 – 8.5)	4 (3 – 5.5)	[0.925 – 1.108]	0.79	[0.829 – 1.018]	0.10
Group Beta-lactams inactive on PA	6 (3 – 8)	5 (3 – 8)	6 (4 – 8)	[0.996 – 1.175]	0.06	[1.014 – 1.191]	0.02
Group 3GC active on PA	7 (4 – 10)	4 (3 – 4)	3 (2.5 – 8)	[0.801 – 1.164]	0.71	[0.806 – 1.137]	0.62
Group 3GC inactive on PA	6 (3 – 8)	5 (3 – 7)	5 (3 – 7)	[0.911 – 1.139]	0.75	[1.004 – 1.212]	0.04
Group Fluoroquinolones	4 (3 – 7)	7 (4 – 10)	3 (2 – 8)	[0.963 – 1.143]	0.28	[0.790 – 1.019]	0.09
Group Aminoglycosides	3 (2 – 5)	3 (2 – 5)	3 (2 – 5)	[0.974 – 1.240]	0.12	[0.868 – 1.225]	0.72
Group Glycopeptides	5 (3 – 9)	5 (3 – 7)	4 (2 – 6)	[0.862 – 1.116]	0.77	[0.833 – 1.086]	0.46
Group Nitro-imidazole	5.5 (4 – 9.5)	4 (3 – 8)	5 (3 – 8)	[0.886 – 1.079]	0.55	[0.926 – 1.104]	0.80
Group other antibiotics	7 (3 – 9)	5 (4.5 – 9)	4.5 (3 – 8.5)	[0.923 – 1.106]	0.82	[0.923 – 1.089]	0.95

Table 11. Multivariable analyses of CRPA cases vs. Controls and CSPA cases vs. Controls

Variable	CRPA cases vs. Controls				CSPA cases vs. Controls			
	Full model		Final adjusted model		Full model		Final adjusted model	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
<b>Socio-demographic characteristics</b>								
Age (years)	0.999 (0.978-1.021)	0.93	...	...	1.011 (0.994-1.028)	0.20	...	...
<b>Medical history</b>								
Surgery in the previous month, %	0.436 (0.157-1.205)	0.11	...	...	...	...	...	...
History of colonization/infection by PA, %	0.978 (0.920-1.039)	0.47	...	...	...	...	...	...
<b>Clinical data</b>								
Charlson score	1.146 (0.978-1.343)	0.09	...	...	...	...	...	...
SAPS II	1.018 (0.997-1.039)	0.10	1.024 (1.006-1.042)	<0.01	1.006 (0.987-1.024)	0.55	...	...
Cumulative NEMS	1.000 (0.997-1.002)	0.74	...	...	...	...	...	...
<b>Non-antibiotics exposures</b>								
Colonization pressure	0.978 (0.920-1.039)	0.47	...	...	...	...	...	...
Cumulative duration of invasive mechanical ventilation	1.043 (0.970-1.121)	0.25	...	...	1.054 (1.005-1.106)	0.03	1.070 (1.029-1.113)	<0.01
<b>Antibiotics (duration of treatment in days)</b>								
Group Carbapenems	1.218 (1.067-1.391)	<0.05	1.205 (1.079-1.346)	<0.01	0.814 (0.634-1.045)	0.11	0.784 (0.612-1.003)	0.053
Group Beta-lactams active on PA	...	...	...	...	0.916 (0.805-1.042)	0.18	0.868 (0.772-0.976)	0.02
Group Beta-lactams inactive on PA	1.102 (0.995-1.221)	0.06	1.101 (1.010-1.201)	0.03	1.060 (0.958-1.172)	0.26	...	...
Group 3GC inactive on PA	...	...	...	...	1.062 (0.949-1.188)	0.30	...	...
Group Fluoroquinolones	...	...	...	...	0.887 (0.766-1.027)	0.11	...	...
Group Aminoglycosides	0.989 (0.853-1.147)	0.89	...	...	...	...	...	...





### 3.3. Discussion

Un des objectifs de ce travail de thèse consistait à identifier des situations qui sont des conséquences d'une utilisation inappropriée des antibiotiques qui seraient être éligibles à une analyse approfondie des causes.

Nous avons émis l'hypothèse de pouvoir détecter des situations éligibles à partir de sources faciles d'utilisation et faisant l'objet d'un suivi hospitalier, comme les notifications d'effets indésirables médicamenteux (EIM) imputables à un antibiotique et les résultats de laboratoire pour détecter la survenue d'une infection ou colonisation avec une bactérie multi-résistante aux antibiotiques.

La première étude a été conduite afin de décrire les notifications d'EIM imputables au co-trimoxazole et d'évaluer la pertinence de la prescription de cet antibiotique chez les patients ayant présenté ces EIM. Il s'agit d'un ancien antibiotique, dont les principaux EI sont censés être connus de tous les prescripteurs, très fréquemment utilisé en thérapeutique et en antibioprophylaxie. La majorité des EIM notifiés au CRPV de Bordeaux étaient cutanés, hématologiques ou des insuffisances rénales, ce qui est compatible avec la littérature. Plus de la moitié des notifications d'EIM ont été classifiés évitables ou potentiellement évitable, parmi lesquels 70% étaient graves.

D'une part, près de deux tiers des patients avaient au moins un facteur de risque d'EIM, dont 43% de patients âgés. D'autre part, deux tiers des prescriptions du co-trimoxazole n'étaient pas conformes aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP), contre-indications comprises. De fait, une part significative des patients ont été exposés d'emblée à un risque élevé de survenue d'un EIM. Enfin, près de 30% des prescriptions de co-trimoxazole ont été évaluées peu ou pas justifiées, en regard des recommandations d'indications du RCP, des autorités sanitaires et de la SPILF. Les taux de non-conformité vis-à-vis du RCP et la non-justification de l'indication à traiter par co-trimoxazole, montrent un défaut évident de la pertinence de la prescription de cet antibiotique, suggérant que de nombreux patient ont été exposés inutilement aux effets indésirables induits par cet antibiotique. Ainsi conduire une AAC dans ce contexte permettrait, en complément de la description des causes immédiate réalisée à l'aide des outils de pharmacovigilance, de mieux comprendre les conditions de prescription de l'antibiotique, notamment les causes latentes, afin de réduire l'exposition inutile des patients à un risque de survenue d'un EIM potentiellement grave.

Les problématiques de cette source d'identification de situation d'utilisation inappropriée des antibiotiques restent une sous-notification largement décrite et connue d'une part et le délai entre la survenue de l'évènement et la notification d'autre part. Ce qui signifie que les proportions d'antibiothérapies inutiles par co-trimoxazole chez les personnes ayant eu un EIM

imputable à cet antibiotique est largement sous-estimé. Une réponse possible à ce problème de sous-notification ou de notification tardive pourrait être l'automatisation de la détection à partir du dossier patient. En effet, dans la dernière décennie, plusieurs études se sont intéressées à ce sujet, montrant la puissance de ces méthodes de détection. La principale limite à cette automatisation reste tout de même la détection de faux signaux, notamment liée aux co-prescriptions, malgré les nombreux algorithmes déjà développés (107).

La seconde étude avait pour objectif de mieux identifier les antibiotiques associés à l'acquisition de *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes. Nous avons pu démontrer à l'aide du schéma d'étude double cas-témoin, que le risque d'acquisition de CRPA était associé à l'utilisation des carbapénèmes, mais aussi à l'utilisation antérieure de  $\beta$ -lactamines inactives sur *P. aeruginosa*.

Ces molécules souvent prescrites en première intention lors de traitements empiriques en réanimation peuvent constituer une antibiothérapie inappropriée du fait de leur spectre d'activité, exerçant une pression de sélection sur la flore digestive du patient et ne prenant pas en compte le risque de sélection de souches résistantes aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa*.

D'autres études avaient identifié l'exposition antérieure aux fluoroquinolones comme un facteur de risque d'acquisition de CRPA (108,109). Nous n'avons pas retrouvé cette association et ceci peut s'expliquer par la baisse de l'utilisation des fluoroquinolones en France depuis 2006 (110). D'autres études avaient retrouvé une association significative entre une exposition antérieure aux aminosides et l'acquisition de CRPA, mais pas dans notre étude, probablement par ce que ces molécules sont généralement utilisées en association lors de traitements empiriques dans les réanimations françaises (111,112). Nous n'avons pas non plus retrouvé d'association avec l'utilisation des glycopeptides contrairement à d'autres, probablement pour faute de biais de classement, les autres études n'ayant pas réalisé de dépistages régulier des patients inclus (111,113).

Notre étude a montré que l'exposition aux molécules appartenant au groupe des  $\beta$ -lactamines inactives sur *P. aeruginosa*, fréquemment utilisées en traitement de première ligne (particulièrement l'amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique ou l'ertapénème) ou pour l'antibioprophylaxie chirurgicale (céphalosporines de première et seconde génération) était un facteur de risque d'acquisition de CRPA. Notre faisons l'hypothèse que ceci est dû à la pression de sélection exercée par ces antibiotiques sur la flore intestinale, rendant l'hôte plus sensible à une colonisation par une souche bactérienne résistante.

Le rôle de l'exposition antérieure à certaines molécules ou classes de molécules antibiotiques a été démontré pour de nombreuses autres espèces bactériennes comme les entérobactéries, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus* sp. (114,115). Ainsi, conduire une analyse

approfondie des causes de la survenue d'une infection à bactérie multi-résistante pourrait permettre de mieux comprendre les circonstances de prescriptions d'antibiotique sous-jacentes et ainsi lutter contre le développement de la résistance bactérienne en adaptant au besoin les schémas thérapeutiques proposés dans les protocoles.



### **3.4. Conclusion sur les situations d'utilisation inappropriée des antibiotiques éligibles à une analyse approfondie des causes**

Au regard des travaux réalisés dans ce travail de thèse, au moins deux sources d'informations disponibles à l'hôpital permettent d'identifier des situations où l'antibiothérapie n'est pas justifiée ou n'est pas conforme aux recommandations (autorité de santé ou sociétés savantes) et a conduit à un évènement non souhaité. Ainsi le développement d'une multi-résistance aux antibiotiques, repérée à partir du laboratoire, ou la survenue d'un effet indésirable médicamenteux grave imputable à l'antibiotique, à partir des notifications de pharmacovigilance, sont éligibles de la réalisation d'une analyse approfondie des causes pour repérer les facteurs favorisant locaux et activer les leviers visant à éviter le renouvellement de ces évènements indésirables.

D'autres situations auraient pu être explorées, comme la survenue d'une colite à *C. difficile*, ayant par exemple nécessité une hospitalisation ou une intervention chirurgicale ; ou un échec de traitement ayant entraîné des complications (exemple contamination de matériel prothétique après échec de traitement d'une infection urinaire...). Les sources potentielles de ces situations pourraient aussi bien être le laboratoire de microbiologie ou les réunions de concertation pluridisciplinaires.

La détection de ces situations à ce jour, peut faire appel aux données de laboratoire (antibiorésistance, colite à *C. difficile*) et aux notifications spontanées des professionnels de santé (EIM, évènement indésirable grave inattendu) disponibles. D'un côté, les données de laboratoire sont très faciles d'accès, avec la possibilité de requêtes automatisées pour une alerte précoce. D'un autre côté, les notifications sont dépendantes de la bonne volonté des professionnels de santé. La sous-notification, qu'il s'agisse d'EIM ou d'autres évènements graves potentiellement évitables est connue. Cette limite pourrait être maîtrisée d'une part, par le développement des entrepôts de données de santé, compilant l'ensemble des données patients disponibles dans son dossier informatisé ; et d'autre part, par le développement d'algorithmes permettant la détection automatisée de ces situations. La difficulté en lien avec cette automatisation reste d'une part la possibilité d'une « sur-détection », rendant nécessaire une évaluation du nombre de signaux à traiter, et d'autre part la nécessité de s'assurer que les sources d'informations effectivement nécessaires y sont bien intégrées.

En effet, les caractéristiques des situations que nous avons étudiés illustrent l'intérêt d'avoir plusieurs sources d'identification des évènements à analyser afin d'avoir une variété de situations, permettant d'explorer au mieux les différents services de soins et donc les différents utilisateurs et de repérer le maximum de facteurs et leviers d'action.



**4. MESURE DE L'IMPACT DES ACTIONS RESULTANT DE L'ANALYSE  
APPROFONDIE DES CAUSES**





## 4.1. Indicateurs de résultats sur le bon usage des antibiotiques

### 4.1.1. Résumé de l'article

*Coppy M, Lamy A, Péfau M, Jouzeau A, Dugravot L, Simon L, Rogues A-M, Dumartin C, SPARES. Antibiotic consumption indicators for benchmarking: pilot study in 1622 French healthcare facilities. Eurosurveillance (1ère soumission)*

**Contexte** : La consommation d'antibiotiques est surveillée notamment pour évaluer la pression de sélection sur les bactéries. Comme la nature de l'antibiotique joue un rôle dans la sélection et la diffusion des bactéries résistantes, des indicateurs basés sur la proportion d'antibiotiques spécifiques par rapport à l'utilisation totale peuvent être développés pour mieux exprimer l'utilisation des antibiotiques et sa relation avec la résistance aux antibiotiques. En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a établi une liste de 41 antibiotiques critiques. Le Royaume-Uni a défini un index adapté de l'index AWaRe de l'OMS (AWaRe-like) comprenant 16 antibiotiques à spectre étroit. Un indicateur représentant le pourcentage de 30 antibiotiques à large spectre est utilisé par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) pour le secteur hospitalier.

**Objectif** : Nous avons étudié l'intérêt de trois indicateurs pour comparer les établissements de santé (ES) participant à la surveillance nationale de la consommation des antibiotiques.

**Méthodes** : Les trois indicateurs (ANSM, AWaRe-like ; ECDC) ont été calculés pour 1622 ES qui ont fourni des données sur l'utilisation des antibiotiques en 2017. Pour chaque indicateur, les rangs des hôpitaux ont été comparés à l'aide du test de Spearman au sein de groupes de type d'ES similaires.

**Résultats** : Les indicateurs ANSM et AWaRe-like étaient significativement liés pour tous les types d'ES (Rho 0,74 à 0,89) sauf pour les centres de lutte contre le cancer. L'indicateur ECDC a donné lieu à un classement différent ou similaire à celui des deux autres, mais avec une corrélation plus faible (Rho < 0,53) - sauf pour les centres hospitaliers universitaires (Rho 0,75) et les centres de lutte contre le cancer (Rho 0,71).

**Conclusion** : Cette étude pilote a souligné l'utilité d'indicateurs complémentaires qui fournissent des informations différentes pour l'évaluation comparative des ES. En complément de l'indicateur de l'ECDC, un indice de type AWaRe-like basé sur les "antibiotiques vertueux" pour la prescription en première ligne pourrait être utilisé.



**4.1.2. Article soumis : Antibiotic consumption indicators for benchmarking:  
pilot study in 1622 French healthcare facilities**

*Coppy M, Lamy A, Péfau M, Jouzeau A, Dugravot L, Simon L, Rogues A-M,  
Dumartin C, SPARES. Eurosurveillance (1<sup>ère</sup> soumission)*



## **Antibiotic consumption indicators for benchmarking: pilot study in 1622 French healthcare facilities**

Key words: antibiotic consumption, indicators, benchmarking

M. Coppry<sup>1,2\*</sup>, A. Lamy<sup>1</sup>, M. Péfau<sup>3</sup>, A. Jouzeau<sup>4</sup>, L. Dugravot<sup>4</sup>, L. Simon<sup>4</sup>, A-M. Rogues<sup>1,2</sup>, C. Dumartin<sup>2,3</sup>; SPARES\*\*

<sup>1</sup>CHU Bordeaux, Hygiène hospitalière, F-33000 Bordeaux, France ; <sup>2</sup>Univ. Bordeaux, Inserm, BPH research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France ; <sup>3</sup>CHU Bordeaux, CPIAS Nouvelle-Aquitaine, F-33000 Bordeaux, France ; <sup>4</sup>CHU Nancy, CPIAS Grand-Est, F-54511 Vandoeuvre lès Nancy, France

\*Corresponding author: Tel: +33(0)556795553; Fax: +33(0)556794997; e-mail: [maider.coppry@chu-bordeaux.fr](mailto:maider.coppry@chu-bordeaux.fr) or [maider.coppry@u-bordeaux.fr](mailto:maider.coppry@u-bordeaux.fr)

\*\* Surveillance and prevention of antimicrobial resistance (SPARES) National Mission. Members: ALI BRANDMEYER Olivia, CHABAUD Aurélie, Claver Julien, COUVE-DEACON Elodie, LIEUTIER Florence, Martin Christian, PLOY Marie-Cécile, REYREAU Emmanuelle

**Word counts** : 2566 words

## Abstract

**Background:** Antibiotic consumption is monitored to assess selection pressure on bacteria. As the nature of the antibiotic plays a role in selection and dissemination of resistant bacteria, indicators based on the proportion of specific antibiotics among total use may be developed to better express antibiotic use and its relationship with antimicrobial resistance. In France, the national medicines agency (ANSM) established a list of 41 critical antibiotics. The United Kingdom defined an index adapted from the WHO AWaRe index (AWaRe-like) including 16 narrow-spectrum antibiotics. An indicator representing the percentage of 30 broad-spectrum antibiotics is used by ECDC for the hospital sector.

**Aim:** We studied the usefulness of three indicators for comparisons of healthcare facilities (HCF) involved in the national network for surveillance and prevention of antimicrobial resistance.

**Methods:** The three indicators (ANSM, AWaRe-like; ECDC) were calculated for 1622 HCF that provided data on antibiotic use in 2017. For each indicator, hospital ranks were compared using Spearman test within groups of similar HCF type.

**Results:** The ANSM and AWaRe-like indicators were significantly linked for all types of HCF ( $R_s$  0.74 to 0.89) except for cancer centres. ECDC indicator resulted in different ranking or in similar ranking than the two others but with a weaker correlation ( $R_s < 0.53$ ) – except university hospitals (0.75) and cancer centres (0.71).

**Conclusion:** This pilot study underlined the utility of complementary indicators that provide different information for HCF benchmarking. In addition to ECDC indicator, an AWaRe-like index based on “virtuous antibiotics” for first-line prescription could be used.

## Introduction

The fight against antimicrobial resistance is a global public health concern. It is estimated that in 2050, antimicrobial resistance could be responsible for 10 million deaths a year, beyond cancer toll [1]. In Europe in 2015, 700,000 infections were caused by multi-drug resistant (MDR) bacteria leading to 33,000 deaths, of which around 5500 in France [2]. To address this issue, the World Health Organization (WHO) published a global action plan in 2015 [3]. Antibiotic consumption is a major driver of selection of MDR bacteria. In France, national plans for appropriate use of antibiotics and infection prevention and control have been implemented since 2001, consistent with European recommendations and action plans [4–6]. These programmes support the use of indicators for monitoring of antibiotic consumption and antimicrobial resistance in order to assess the impact of antimicrobial stewardship activities. According to prevalence studies, 30% of inpatients in acute care hospitals [7] and up to 50% of inpatients in intensive care units [8] receive antibiotics during their stay, leading to higher density of use, and thus to selection of MDR bacteria.

In France, a national network for surveillance of antibiotic consumption in healthcare facilities (HCF) was established in 2009, under the auspices of Public Health France. This network is now part of the national mission for surveillance and prevention of antimicrobial resistance in HCF (SPARES mission), coordinated by the regional centre for healthcare associated infections prevention and control (« Centre d'appui pour la prevention des infections associées aux soins », CPIAS) Nouvelle-Aquitaine, together with CPIAS Grand-Est. As recommended in national action plans, antibiotic consumption is expressed in number of Defined Daily Doses (DDD) and standardized to HCF activity in number of patient-days (PD) for total use and for specific antibiotics [9]. National reports displaying results according to HCF type allows each HCF to benchmark with similar HCF in order to improve their antibiotic use. At the national and regional level, these data on quantitative antibiotic use enables health authority to monitor changes following action plans implementation.

Quantitative measures of antibiotics do not inform on quality of use, but are easier to collect than quality indicators, generally collected via practices audits [10, 11]. This is why indicators based on antibiotic consumption data were developed to better approach rational use of antibiotics, namely regarding selection pressure of antibiotics and their potential effect on antimicrobial resistance [10], building upon lists of specific antibiotics from national or international organisations. In 2015, the French National Agency for medicines and Health products Safety (ANSM) identified 41 “critical” broad-spectrum and last-resort antibiotics to be used with caution; an indicator based on the proportion of these antibiotics among total antibiotic use can therefore be used to approach rational use in HCF (list updated in 2016 [12]). The same year, the European centre for disease prevention and control (ECDC) recommended the use of an indicator taking into account the consumption of 30 broad-spectrum antibiotics (“hospital secondary indicator”) [13]. In 2018, The WHO defined the “AWaRe” classification including “Access” antibiotics (i.e. first and second line of antibiotic



treatment), “Watch” antibiotics (antibiotics that should be prescribed only for specific indications) and “Reserve” antibiotics (last resort antibiotics). The objective, set for all countries, is to use at least 60% of antibiotics from the access group (“AWaRe” index) [14]. In the United Kingdom, an adapted AWaRe index (AWaRe-like) was defined to express antibiotic use in hospitals [15].

To determine if the use of these three indicators could bring complementary information on antibiotic use, we compared HCF ranking according to each indicator (ANSM, ECDC and AWaRe-like ) with the hypothesis that this rank did not change whatever the indicator chosen.

## **Methods**

### ***Data source and population of study***

The national network for surveillance of antibiotic consumption in hospitals retrospectively collected in 2018, according to a standardised protocol, data from 2017 about (i) characteristics of 1622 voluntarily participating HCF (type, number of beds for acute care and non acute care, and activity expressed in number of patient-days- PD), and (ii) antibiotic consumption, expressed in number of DDDs per 1000 patient-days, according to the WHO Anatomical Therapeutic Chemical-DDD classification, 2019 version (J01 antibiotics for systemic use, P01AB oral imidazol derivatives, J04AB02 rifampicin and A07AA12 fidaxomicin). All types of French HCF were included; they provided a large range of care: acute, long term care, rehabilitation, specialized care (cancerology, psychiatry). Control and validation of data were performed by CPIAS Nouvelle-Aquitaine and CPIAS Grand-Est. There was no missing data.

### ***Indicators calculation and HCF ranking***

ANSM, ECDC and AWaRe-like indicators were calculated for each HCF as the proportion of “targeted” antibiotics in number of DDD among total antibiotic consumption in number of DDD. Targeted antibiotics were (complete list in supplementary Table S1):

- For ANSM indicator: 41 critical antibiotics including amoxicillin-clavulanic acid, cephalosporins, fluoroquinolones, temocillin, daptomycin, glycopeptids, linezolid, tedizolid, parenteral colistin, carbapenems, chloramphenicol, thiamphenicol, tigecyclin and parenteral fosfomycin;
- For ECDC indicator: 30 broad-spectrum antibiotics including glycopeptids, third and fourth generation cephalosporins, monobactam, carbapenems, fluoroquinolones, colistin, piperacillin-tazobactam, linezolid, tedizolid and daptomycin;
- For AWaRe-like indicator: 16 narrow-spectrum antibiotics including penicillins, amoxicillin, ampicillin, trimethoprim, trimethoprim-sulfamethoxazol, doxycycline, oral fosfomycin, gentamicin, metronidazole, nitrofurantoin and pivmecillinam.

Each indicator value provided each HCF with three ranks from one to 1622:

- For ANSM and ECDC indicators, HCF ranking “one” was the one that used the lowest proportion of broad-spectrum antibiotics among total antibiotic consumption and the

HCF ranking “1622” was the one that consumed the highest proportion of broad-spectrum antibiotics among total consumption;

- For AWaRe-like indicator, HCF number one was the one that consumed the highest proportion of narrow spectrum antibiotics among total antibiotic consumption and the number 1622 was the one that consumed the lowest proportion of narrow-spectrum antibiotics among total consumption.

### **Statistical analysis**

Data were analysed using RStudio® software version 1.2.1335. Participating HCF (number, type and activity) were described and coverage calculated, using annual statistics about HCF from the Ministry of Health (“statistique annuelle des établissements de santé” SAE <https://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/sae-diffusion/recherche.htm>). Total antibiotic consumption in number of DDDs per 1000 PD, and the value of the three indicators were calculated for each HCF and their distribution described by type of HCF.

HCF ranks provided by indicators were compared two by two, for all included HCF and by HCF type (except for types counting less than 10 participants), using the Spearman correlation test and 0.01 as a p-treshold for significance.

## **Results**

### **Healthcare facilities characteristics**

Data from 1622 HCF were included; all types of HCF were represented (Table 1). Coverage, i.e. proportion of French HCF participating in the survey was high for HCF providing acute care (60% to 100%): general public hospitals; private hospitals; university hospitals; cancer centres, and military hospitals.

**Table 12. Description of the 1622 healthcare facilities participating in the surveillance network in 2017 by types of healthcare facilities.**

Type of HCF	N (%)		Coverage (% of French HCF)	Number beds	of	Activity (patient- days)
General hospitals	560	(34.6)	91	129 025		39 896 279
Private hospitals	452	(27.9)	82	56 857		14 142 326
Rehabilitation centres	389	(24.0)	68	35 435		11 887 921
Psychiatric hospitals	127	(7.8)	49	22 091	7 030	309
University hospitals	49	(3.0)	75	57 521		16 350 298
Cancer centres	20	(1.2)	100	2 773		751 553
Long-term care centres	20	(1.2)	13	951		377 908
Military hospitals	5	(0.3)	60	1 045		251 238

<b>Total</b>	<b>1 622</b>	<b>(100)</b>	<b>76</b>	<b>305 698</b>	<b>90 687 832</b>
--------------	------------------	--------------	-----------	----------------	-----------------------

For further analyses, general hospitals were split in two groups for a better homogeneity: general hospital with more than 33% of acute care beds and the others [16].

### ***Antibiotic consumption description***

All types of HCF together, antibiotic consumption was 295 DDD per 1 000 PD, ranging from 2 DDD per 1 000 PD in a rehabilitation centre to 1 192 DDD per 1 000 PD in a private hospital. Ten antibiotics accounted for 71.7% of antibiotic consumption. These antibiotics contributed to at least one of the studied indicator. (Table 2)

**Table 13. Most used antibiotics and inclusion in studied indicators (N= 1622 HCF, France, 2017)**

<b>Antibiotics</b>	<b>Number of DDD /1000 PD</b> <i>(% among total use)</i>		<b>Indicators</b>
Amoxicillin-clavulanic acid	79.2	(26.8)	ANSM
Amoxicillin	37.3	(12.6)	AWaRe-like
Ceftriaxone	20.4	(6.9)	ANSM, ECDC
Metronidazol	13.8	(4.7)	AWaRe-like
Ofloxacin	12.4	(4.2)	ANSM, ECDC
Cefazolin	10.8	(3.7)	ANSM
Levofloxacin	10.3	(3.5)	ANSM, ECDC
Piperacillin-tazobactam	10.2	(3.5)	ECDC
Ciprofloxacin	9.2	(3.1)	ANSM, ECDC
Trimethoprim-sulfamethoxazol	8.0	(2.7)	AWaRe-like

### ***Indicators description***

#### *ANSM indicator*

All types of HCF together, ANSM indicator i.e. the median part of critical antibiotics among total use was 0.61. According to HCF type, ANSM indicator was higher in long-term care facilities (median = 0.68), private hospitals (median = 0.67) and general hospitals with 33% or more of acute care beds (median = 0.63). (Table 3)

#### *ECDC indicator*

Median proportion of broad-spectrum antibiotics among total antibiotic use was 0.29. According to HCF type, proportion of broad-spectrum antibiotics was higher in cancer centres (median = 0.42), military hospitals (median = 0.41) and university hospitals (median = 0.34).

### *AWaRe-like indicator*

Among included HCF, the median part of narrow-spectrum antibiotics was 0.27 of total antibiotic use. According to HCF type, narrow-spectrum antibiotics part was higher in psychiatric hospitals with a median of 0.40.

**Table 14. Description of ANSM, ECDC and AWaRe-like indicators by types of healthcare facilities (France, 2017)**

	ANSM		ECDC		AWaRe-like	
	Median	[Q1-Q3]	Median	[Q1-Q3]	Median	[Q1-Q3]
<b>GH ≤ 33</b> (n=198)	0.58	[0.52 - 0.65]	0.29	[0.24 - 0.34]	0.29	[0.23 - 0.35]
<b>GH &gt; 33</b> (n=362)	0.63	[0.58 - 0.68]	0.30	[0.27 - 0.34]	0.25	[0.22 - 0.29]
<b>PH</b> (n=452)	0.67	[0.62 - 0.73]	0.28	[0.22 - 0.35]	0.22	[0.18 - 0.27]
<b>RC</b> (n=389)	0.53	[0.46 - 0.60]	0.29	[0.23 - 0.34]	0.31	[0.25 - 0.39]
<b>PSY</b> (n=127)	0.47	[0.37 - 0.55]	0.12	[0.08 - 0.15]	0.40	[0.32 - 0.49]
<b>UH</b> (n=49)	0.56	[0.53 - 0.58]	0.34	[0.32 - 0.39]	0.28	[0.25 - 0.33]
<b>CC</b> (n=20)	0.56	[0.54 - 0.59]	0.42	[0.36 - 0.50]	0.26	[0.21 - 0.28]
<b>LTC</b> (n=20)	0.68	[0.57 - 0.74]	0.24	[0.16 - 0.31]	0.26	[0.13 - 0.32]
<b>MH</b> (n=5)	0.57	[0.56 - 0.57]	0.41	[0.33 - 0.49]	0.23	[0.23 - 0.23]
<b>Total</b> (n=1622)	0.61	[0.53 - 0.67]	0.29	[0.22 - 0.34]	0.27	[0.21 - 0.34]

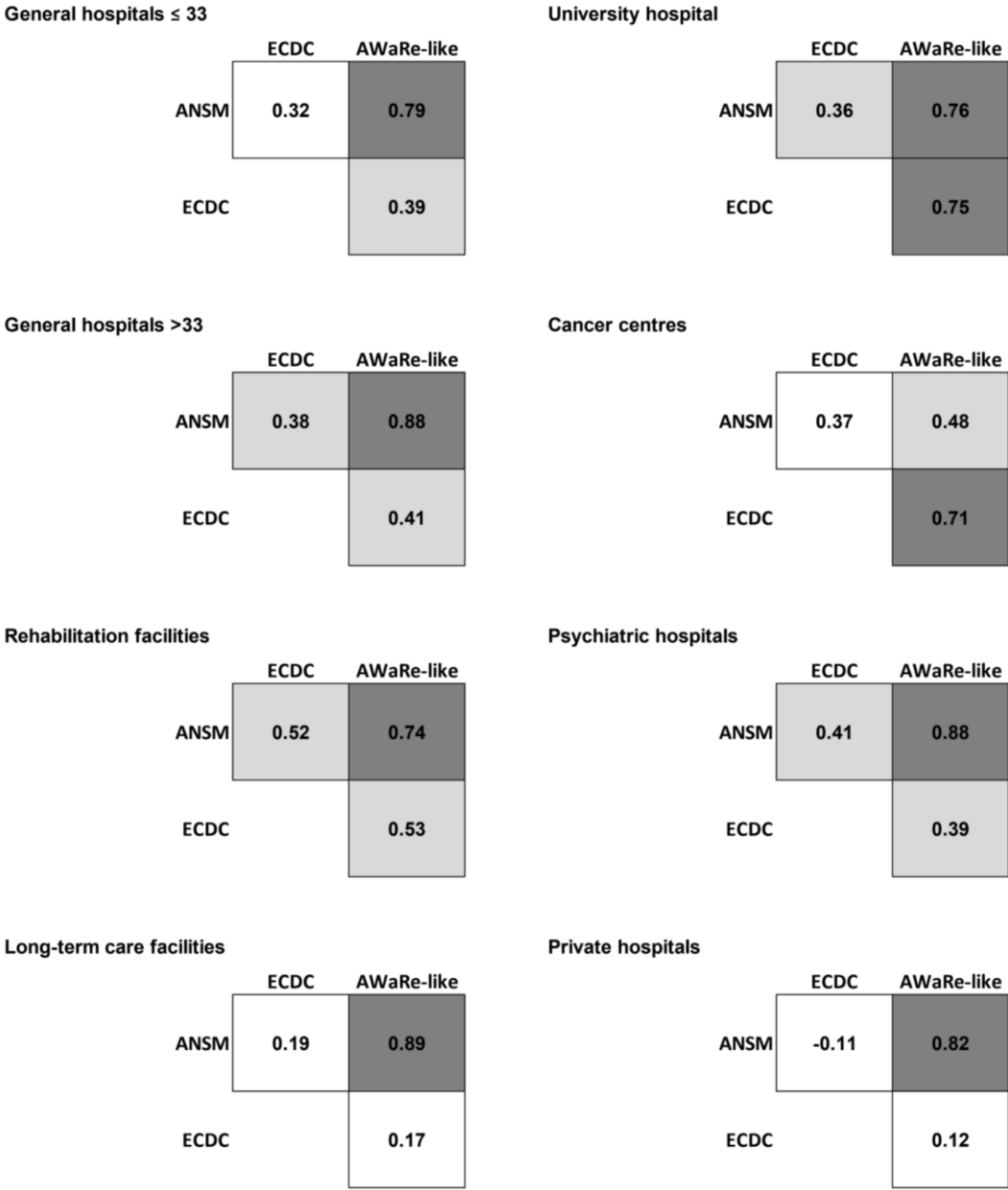
CC: cancer centres; GH: general public hospitals; LTC: long-term care facilities; MH: military hospitals; PH: private hospitals; PSY: psychiatric hospitals; RC: Rehabilitation centres; UH: university hospitals.

### ***Comparison of healthcare facilities ranks according to the indicator***

All HCF together, there was a strong significant correlation between HCF ranks given by ANSM indicator and AWaRe-like indicator ( $Rho = 0.84$ ,  $p < 0.01$ ); a significant but weaker correlation was observed between ranks given by ANSM indicator and ECDC indicator (correlation coefficient  $Rho = 0.27$ ,  $p < 0.01$ ) and between ranks given by ECDC indicator and AWaRe-like indicator ( $Rho = 0.38$ ,  $p < 0.01$ ).

According to the type of HCF, there was also a strong significant correlation between ANSM and AWaRe-like indicators except for cancer centres. Conversely, there was no significant correlation between ANSM and ECDC indicators in four of the eight HCF types: university hospitals, cancer centres, long-term care facilities and private hospitals; between ECDC and AWaRe-like indicators in long-term care facilities and private hospitals. (Figure 1)

**Figure 2 : Correlation between indicators, two by two, according to healthcare facility type**



Legend:

- No significant correlation or weak significant correlation ( $Rho < 0.33$ )
- Significant correlation ( $0.33 \leq Rho < 0.66$ )
- Strong significant correlation ( $Rho \geq 0.66$ )

## Discussion

We aimed to compare ranks given by three indicators to 1622 healthcare facilities, using available data from a national surveillance network on antibiotic consumption. All type of HCF together, ANSM, ECDC and AWaRe-like indicators were correlated, i.e. ranks provided by the three indicators were not different. However, the correlation was stronger between ANSM and AWaRe-like indicators than between ECDC and ANSM or AWaRe-like indicators. Moreover, within specific types of HCF, the indicators were not always correlated, resulting in differences in HCF ranking and, thus, in benchmarking.

Each indicator estimates the proportion of specific antibiotics among total antibiotic consumption for a given HCF, with differences in the list of targeted antibiotics. ANSM and AWaRe-like indicators were strongly correlated in all but one HCF types. This finding may be explained by the fact that ANSM indicator, based on broad-spectrum antibiotics, is quasi perfect mirror of the AWaRe-like indicator, that includes only narrow-spectrum antibiotics, and none of the ten most consumed antibiotics is included in both indicators.

ECDC and ANSM includes broad-spectrum antibiotics: 28 out of the 30 broad-spectrum antibiotics included in ECDC indicator are included in ANSM indicator (that takes into account 41 antibiotics including additional broad-spectrum antibiotics and last resort antibiotics). However, ANSM and ECDC indicators were significantly but weakly correlated, maybe because ECDC indicator does not take into account amoxicillin-clavulanic acid which is, in France, the most consumed broad-spectrum antibiotic. Interestingly, correlations between ranks given by the three indicators varied according to the type of HCF. This is consistent with variations in the pattern of antibiotics consumed according to the type of HCF and with differences in the weight of some antibiotics included each indicators. For exemple, in long-term care facilities and in private hospitals, ranks given by ECDC indicator were not correlated to those given by ANSM and AWaRe indicators. This is coherent with a lowest consumption of broad-spectrum in these facilities [17].

These results suggest that the use of two indicators, of which ECDC indicator, will bring complementary information, useful for benchmarking HCF. Indicators targeting antibiotics of interest may be more understandable for professionals than total antibiotic use. Indeed, enhancing the meaning of surveillance data and their use by professionals is critical to promote implementation of antibiotic stewardship activities and to assess their effectiveness [18, 19]. Indicators such as ECDC broad-spectrum antibiotics indicators may be viewed as more related to antimicrobial resistance. In addition, an indicator such as the AWaRe-like one, putting emphasis on “virtuous” antibiotics for first-line prescription, may be perceived as related to prescribing quality [15]. Such indicator may be considered as a proxy-indicator, easily obtained from local and national database [20, 21].

As indicators for benchmarking are being developed, this study is the first to compare the ranking ability of three indicators, with the aim of selecting the most appropriate to promote antimicrobial stewardship activities and control AMR. Main strength of this study is the use of

a national surveillance database accounting for 76% of all French hospitals. Another strength is the use of the 2019 DDDs version, which allowed for a better measure of the volume of amoxicillin-clavulanic acid combination, which is the most used antibiotic in France.

However, our study presents some limitations. First, the optimal values for each indicator are unknown; this is the reason why we considered the indicator value for each HCF only to establish a ranking. Second, we compared ranks within groups of HCF of the same type for more homogeneity, as usually done at the national level. However, other HCF characteristics like size in number of beds, length of stay, proportion of patient-days in different wards (psychiatry, surgery, medicine, intensive care) and patient comorbidities could have been taken into account [22–24]. Third, the studied indicators are still based on the volume of antibiotics, which is not the only determinant of antimicrobial resistance; their relation with AMR is still to be assessed.

## Conclusion

This pilot study underlined the utility of complementary indicators for hospital benchmarking that provide different information on antibiotic use and its relationship with antimicrobial resistance. As they are based on antibiotic consumption, routinely collected by HCF, they can be easily calculated for individual feedback to participating HCF and monitored at a regional and national level to assess the impact of AMR prevention and control activities. These indicators are quite easy to understand compared to quantitative data in number of DDD and their use could foster the development of practice audits and of changes in prescribing.

## References

- [1] O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016. Available from: <https://amr-review.org/>.
- [2] Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56-66.
- [3] World Health Organization (WHO). Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1).
- [4] The Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). 2001. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reco/2002/77/oj>

- [5] European Commission. A European one health action plan against antimicrobial resistance. 2017. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial\\_resistance/docs/amr\\_2017\\_action-plan.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf).
- [6] European Commission. Commission notice. EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health (2017/C 212/01). 2017. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52017XC0701%2801%29>
- [7] Plachouras D, Kärki T, Hansen S, Hopkins S, Lyytikäinen O, Moro ML et al. Antimicrobial use in European acute care hospitals: results from the second point prevalence survey (PPS) of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(46):1800393
- [8] Daniau C, Léon L, Blanchard H, Bernet C, Caillat-Vallet E, Glorion S et al. Infections associées aux soins en établissement de santé : résultats de l'enquête nationale de prévalence 2017, France. *Bull Epidemiol Hebd.* 2020;21:412-423
- [9] Dumartin C, L'Hériteau F, Péfau M, Bertrand X, Jarno P, Boussat S et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(9):2028–2036.
- [10] Monnier AA, Schouten J, Le Maréchal M, Tebano G, Pulcini C, Stanić BeniĆ M et al. Quality indicators for responsible antibiotic use in the inpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(S 6):vi30–vi39.
- [11] Stanić BeniĆ M, Milani M, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(S 6):vi50–vi58.
- [12] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015. 2016. Available from: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>
- [13] European Centre for Disease prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority Panel on Biological Hazards (EFSA BIOHAZ), and EMA Committee for Medicinal products for Veterinary use (EMA CVMP). European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority Panel on Biological Hazards and EMA Committee for Medicinal Products for Veterinary use Joint scientific opinion on a list of outcome indicators



as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. EFS2. 2017;15(10)

[14] World Health Organization (WHO). AWaRe Policy Brief. 2019. Available from: [https://adoptaware.org/assets/pdf/aware\\_policy\\_brief.pdf](https://adoptaware.org/assets/pdf/aware_policy_brief.pdf).

[15] Budd E, Cramp E, Sharland M, Hand K, Howard P, Wilson P et al. Adaptation of the WHO Essential Medicines List for national antibiotic stewardship policy in England: being AWaRe. J Antimicrob Chemother. 2019;74(11):3384-9

[16] Couderc C, Lacavé L, L'Hériteau F, Astagneau P. Surveillance of overall hospital antibiotic consumption: is stratification according to hospital size the best method? Infect Control Hosp Epidemiol. 2011;32(12):1223–1225.

[17] Mission Nationale SPARES Santé publique France. Surveillance de l'antibiorésistance en établissement de santé, résultats 2018. Partie 1 – Consommation d'antibiotiques. 2019. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/>.

[18] Al-Haboubi M, Trathen A, Black N, Eastmure E, Mays N. Views of health care professionals and policy-makers on the use of surveillance data to combat antimicrobial resistance. BMC Public Health. 2020;20:279.

[19] Ploy M-C, Andremont A, Valtier B, Le Jeune C, Dumartin C, Guillemot D et al. Antibiotic resistance: tools for effective translational research. Thérapie. 2020;75(1):7–12.

[20] Thilly N, Pereira O, Schouten J, Hulscher ME, Pulcini C. Proxy indicators to estimate appropriateness of antibiotic prescriptions by general practitioners: a proof-of-concept cross-sectional study based on reimbursement data, north-eastern France 2017. Euro Surveill. 2020; 25(27):1900468.

[21] van der Velden AW, Triest MI, Schoffelen AF, Verheij TJM. Structural Antibiotic Surveillance and Stewardship via Indication-Linked Quality Indicators: Pilot in Dutch Primary Care. Antibiotics. 2020;9(10):670

[22] Amadeo B, Dumartin C, Robinson P, Venier AG, Parneix P, Gachie JP et al. Easily available adjustment criteria for the comparison of antibiotic consumption in a hospital setting: experience in France. Clinical Microbiology and Infection. 2010;16(6):735–741.

[23] Ibrahim OM and R. Polk E. Benchmarking antimicrobial drug use in hospitals. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2012;10(4):445–457.

[24] Yu KC, Moisan E, Tartof SY, Nguyen HM, Rieg G, Ramaprasad C, et al. Benchmarking inpatient antimicrobial use: a comparison of risk-adjusted observed-to-expected ratios. Clin Infect Dis. 2018;67(11):1677–1685.

**Supplementary file: List of antibiotics included in ANSM, ECDC and Aware-like indicator**

"This supplementary material is hosted by *Eurosurveillance* as supporting information alongside the article [**Antibiotic consumption indicators for benchmarking: pilot study in 1622 French healthcare facilities**], on behalf of the authors, who remain responsible for the accuracy and appropriateness of the content. The same standards for ethics, copyright, attributions and permissions as for the article apply. Supplements are not edited by *Eurosurveillance* and the journal is not responsible for the maintenance of any links or email addresses provided therein."

Table S1: List of antibiotics included in ANSM, ECDC and Aware-like indicator

<b>ANSM (41 Broad-spectrum antibiotics)</b>	<b>ECDC (30 Broad-spectrum antibiotics)</b>	<b>Aware-like (16 first-line antibiotics)</b>
Amoxicillin-clavulanic acid	Piperacillin-tazobactam	Phenoxymethylpenicillin,
Cephalosporins : cefalexin,	Third and fourth generation	benzylpenicillin
cefazolin, cefadroxil, cefaclor,	cephalosporins: cefixime,	benzathine,
cefoxitin, cefuroxime,	cefpodoxime, cefotaxime,	benzylpenicillin
cefamandole, cefotiam, cefixime,	ceftriaxone, ceftazidime,	Amoxicillin, ampicillin
cefpodoxime, cefotaxime,	cefepime, ceftazidime-	Cloxacillin, oxacillin
ceftriaxone, ceftazidime,	avibactam, ceftobiprole,	Pivmecillinam
cefepime, ceftazidime-	ceftaroline, ceftolozane-	Nitrofurantoin
avibactam, ceftobiprole,	tazobactam	Metronidazole
ceftaroline, ceftolozane-	Aztreonam,	Gentamicin
tazobactam	Imipenem, ertapenem,	Doxycycline
Temocillin	meropenem	Co-trimoxazole
Imipenem, ertapenem,	Fluoroquinolones : enoxacin,	Trimethoprim
meropenem	Fluoroquinolones : enoxacin,	Oral Fosfomycin
Fluoroquinolones :	norfloxacin, ofloxacin,	Fusidic Acid (sodium
enoxacin, norfloxacin, ofloxacin,	pefloxacin, ciprofloxacin,	fusidate)
pefloxacin, ciprofloxacin,	levofloxacin, lomefloxacin,	
levofloxacin, lomefloxacin,	moxifloxacin	
moxifloxacin	Vancomycin, teicoplanin,	
Vancomycin, teicoplanin,	dalbavancin	
dalbavancin	Linezolid, tedizolid	
Linezolid, tedizolid	Daptomycin	
Daptomycin	Colistin	
Colistin		
Thiamphenicol		
Tigecyclin		
Fosfomycin IV		



## 4.2. Discussion

L'objectif de ce travail était définir des indicateurs permettant de mesurer l'effet de la réalisation des AAC sur l'utilisation appropriée des antibiotiques, en utilisant un système de recueil facile et déjà en place dans la plupart des ES.

A l'aide de cette étude, nous avons voulu comparer les rangs de classement donnés par trois indicateurs à 1622 établissements de santé (ES), en utilisant les données disponibles de la surveillance nationale de la consommation d'antibiotiques, pour évaluer leur capacité à donner des informations différentes. Tous types d'ES confondus, les indicateurs ANSM, ECDC et AWaRe-like étaient corrélés, c'est-à-dire que les classements fournis par les trois indicateurs n'étaient pas différents. Toutefois, la corrélation était plus forte entre les indicateurs ANSM et AWaRe-like qu'entre les indicateurs ECDC et ANSM ou AWaRe-like. En outre, au sein de certains types d'ES, les indicateurs n'étaient pas toujours corrélés, ce qui a entraîné des différences dans le classement des ES et de fait dans leur comparaison.

Chaque indicateur estime une proportion d'antibiotiques spécifiques par rapport à la consommation totale d'antibiotiques pour un ES donné, avec des différences concernant la liste des antibiotiques ciblés. Les indicateurs ANSM et AWaRe-like étaient fortement corrélés dans tous les types d'ES sauf les centres de lutte contre le cancer. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que l'indicateur ANSM, basé sur les antibiotiques à large spectre, est le miroir quasi parfait de l'indicateur AWaRe-like, qui ne comprend que les antibiotiques à spectre étroit, et qu'aucun des dix antibiotiques les plus consommés par les ES enquêtés n'est inclus dans les deux indicateurs.

Les indicateurs ECDC et ANSM incluent des antibiotiques à large spectre : 28 des 30 antibiotiques à large spectre inclus dans l'indicateur de l'ECDC sont inclus dans l'indicateur de l'ANSM (qui prend en compte 41 antibiotiques, y compris des antibiotiques à large spectre supplémentaires et des antibiotiques de dernier recours). Cependant, les indicateurs ANSM et ECDC sont significativement mais faiblement corrélés, peut-être parce que l'indicateur ECDC ne prend pas en compte l'acide amoxicilline-clavulanique qui est, en France, l'antibiotique à large spectre le plus consommé. Il est intéressant de noter que les corrélations entre les rangs donnés par les trois indicateurs varient selon le type d'ES. Ceci est cohérent avec les variations du profil des antibiotiques consommés selon le type d'ES et avec les différences de poids de certains antibiotiques inclus dans chaque indicateur. Par exemple, dans les établissements de soins de longue durée et dans les hôpitaux privés, les classements donnés par l'indicateur ECDC n'étaient pas corrélés à ceux donnés par les indicateurs ANSM et AWaRe-like. Ceci est cohérent avec une consommation minimale d'antibiotique à large spectre dans ces établissements.

Ces résultats suggèrent que l'utilisation de deux indicateurs apportera des informations complémentaires et utiles pour la comparaison des ES. Le premier indicateur serait l'indicateur ECDC, reflétant une pression de sélection exercée par les antibiotiques à large spectre. Le second un indicateur pourrait être l'indicateur AWaRe-like, qui lui souligne davantage l'utilisation d'antibiotiques plus vertueux. Les indicateurs ciblant des antibiotiques d'intérêt pourraient être plus faciles à comprendre pour les professionnels de santé que la quantité totale d'antibiotiques utilisée. En effet, il est essentiel d'améliorer la signification des données de surveillance et leur utilisation par les professionnels afin de promouvoir la mise en œuvre d'activités de bon usage des antibiotiques et d'évaluer leur efficacité (70,116).

### **4.3. Conclusion sur la mesure de l'impact de l'analyse approfondie de l'utilisation inappropriée des antibiotiques**

Les résultats de cette étude suggèrent que l'utilisation de deux indicateurs issus de surveillance de la consommation des antibiotiques apportera des informations complémentaires et utiles pour la comparaison des établissements de santé. L'intérêt d'utiliser des indicateurs différents avait été souligné lors d'un consensus d'experts conduit dans le cadre du projet européen Drive-AB (69).

Les indicateurs ciblant les antibiotiques d'intérêt peuvent être plus compréhensibles pour les professionnels que l'utilisation totale d'antibiotiques.

Ces deux indicateurs complémentaires pourraient être d'une part, l'indicateur ECDC prenant en compte les antibiotiques à large spectre, pouvant être considéré davantage lié à la résistance aux antibiotiques et sensible aux actions visant à réduire l'utilisation de ces antibiotiques ; et d'autre part l'indicateur AWaRe-like, qui met davantage l'accent sur les antibiotiques vertueux, pouvant être perçu comme étant lié à la qualité de la prescription.

Ainsi, après avoir conduit une AAC des utilisations inappropriées des antibiotiques et mis en œuvre des interventions adaptées au contexte local, les ES pourront utiliser ces indicateurs faciles à recueillir, pour évaluer l'effet des interventions conduites au décours des AAC. Ces indicateurs pourront être complétés d'autres indicateurs relatifs à la pertinence de la prescription.



## 5. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

La mobilisation contre l'antibiorésistance est toujours d'actualité en 2020. Elle repose notamment sur des programmes de bon usage des antibiotiques, déployés à l'échelle mondiale, nationale et locale. La mise en œuvre de ces programmes ne parvient pas toujours à l'objectif de réduction de l'utilisation inappropriée des antibiotiques, probablement du fait de facteurs locaux non identifiés et non pris en compte au moment de leur conception.

Dans ce contexte, nous pensons que la conduite d'une analyse approfondie des causes permettrait d'identifier les facteurs locaux influençant l'utilisation des antibiotiques. Ces analyses peuvent se conduire sur des situations d'utilisation inappropriée des antibiotiques, ayant des conséquences graves facilement détectables, potentiellement évitables. Enfin, la mesure de l'impact des AAC sur l'utilisation des antibiotiques nécessite des indicateurs de résultats facile à recueillir et mieux adaptés que la consommation globale des antibiotiques.

C'est pourquoi nous avons réalisé une revue de la littérature afin d'identifier les facteurs humains (prescripteur et patient) et organisationnels influençant l'utilisation des antibiotiques. Cette revue a permis d'identifier un total de 34 facteurs à inclure dans un outil d'AAC, couvrant un large champ de facteurs à même de décrire précisément les contextes locaux d'utilisation inappropriée des antibiotiques. Des facteurs organisationnels découlant de mesures promues par la TATFAR et peu mises en œuvre en France, pourraient compléter l'outil d'AAC. Après avoir formalisé l'outil d'AAC et il conviendra de le tester pour vérifier son adaptation dans différents contextes locaux. La diversité des situations analysées permettra d'enrichir l'outil de nouveaux facteurs pertinents.

En ce qui concerne les situations éligibles à une AAC, nous avons montré l'intérêt de recourir aux notifications de pharmacovigilance et aux données de laboratoire pour détecter des événements indésirables graves, potentiellement évitables, associés à l'utilisation inappropriée d'antibiotiques. En effet, l'étude conduite sur le cotrimoxazole a montré que la moitié des EIM étaient évitables, dont les deux tiers graves. De même l'étude conduite sur les antibiotiques associés à l'acquisition de CRPA en réanimation, a montré qu'une exposition aux  $\beta$ -lactamines inactives sur *P. aeruginosa*, était un facteur de risque. Or ces antibiotiques sont fréquemment utilisés lors de traitements empiriques en réanimation. Ainsi ces situations sont particulièrement adaptées à la conduite d'une AAC.

Enfin, pour évaluer l'impact des mesures de bon usage, qui seront développées au décours des AAC, nous avons étudié des nouveaux indicateurs faciles à recueillir. Nos résultats ont suggéré l'utilisation de deux indicateurs quantitatifs complémentaires, l'un, indicateur ECDC, en lien avec la pression de sélection des antibiotiques et l'autre, indicateur AWaRe-like, reflétant davantage la qualité de la prescription. Il faudra formaliser l'utilisation de ces indicateurs et tester leur bonne compréhension auprès des acteurs locaux. Ces indicateurs



restent quantitatifs et pourront être complétés par des indicateurs portant sur la pertinence de la prescription et les résistances bactériennes.

L'utilisation à grande échelle de l'outil d'AAC permettra de mieux décrire l'ensemble des facteurs locaux et d'impliquer les acteurs dans la définition des actions de bon usage adaptées à chaque contexte. Au niveau national un panorama des différents contextes d'utilisation inappropriée des antibiotiques pourrait être dressé, ce qui apporterait aux décideurs des informations précieuses pour orienter les politiques nationales de bon usage.

Pour faciliter la réalisation des AAC, il serait intéressant de profiter du déploiement des entrepôts de données de santé et des outils de recherche dans le texte libre des logiciels de dossiers patients, pour produire des algorithmes robustes et pertinents afin de détecter plus facilement des situations d'utilisation inappropriée des antibiotiques. Des études de faisabilité devront être réalisées afin d'évaluer le retentissement du nombre de signaux détectés sur l'activité des personnes en charge de l'analyse. En complément des indicateurs étudiés, des indicateurs de la pertinence de la prescription pourraient être calculés à partir de ces mêmes entrepôts de données. Enfin, l'automatisation du retour d'information d'indicateurs de la pertinence des prescriptions antibiotiques vers le prescripteur serait à développer pour une meilleure sensibilisation et appropriation des mesures de bon usage.

## RÉFÉRENCES

1. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*. 1 oct 2019;51:72-80.
2. Eggerickx T, Léger J-F, Sanderson J-P, Vandeschrick C. L'évolution de la mortalité en Europe du 19e siècle à nos jours. *Espace populations sociétés*. 25 janv 2018;(2017/3). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/eps/7314>
3. Debré P. Épidémies: Leçons d'Histoire. *Med Sci (Paris)*. 1 juin 2020;36(6-7):642-6.
4. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 28 nov 2015;386(10009):2145-91.
5. Bacanlı M, Başaran N. Importance of antibiotic residues in animal food. *Food Chem Toxicol*. Mars 2019;125:462-6.
6. Butler MS, Paterson DL. Antibiotics in the clinical pipeline in October 2019. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020;73(6):329-64.
7. Carlet J, Le Coz P. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. juin 2015;150.
8. Fleming A. Penicillin. Nobel Lecture. 1945 [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf>
9. Cobos-Trigueros N, Solé M, Castro P, Torres JL, Hernández C, Rinaudo M, et al. Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* and its resistance phenotypes in critically ill medical patients: role of colonization pressure and antibiotic exposure. *Crit Care*. 4 mai 2015;19:218.
10. Tenover FC. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *The American Journal of Medicine*. 1 juin 2006;119(6, Supplement 1):S3-10.
11. Gyssens IC, Van Den Broek PJ, Kullberg B-J, Hekster YA, Van Der Meer JWM. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug me evaluation. *J Antimicrob Chemother*. 1 nov 1992;30(5):724-7.
12. Steinke D, Davey P. Association between antibiotic resistance and community prescribing: a critical review of bias and confounding in published studies. *Clin Infect Dis*. 15 sept 2001;33(s3):S193-205.
13. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 18 mai 2010;340:c2096.

14. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 12 févr 2005;365(9459):579-87.
15. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 10 avr 2018;115(15):E3463-70.
16. Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Davey P, et al. Antimicrobial prescribing in hospitalized adults stratified by age: data from the ESAC point-prevalence surveys. *Drugs Aging*. 1 janv 2012;29(1):53-62.
17. Plachouras D, Kärki T, Hansen S, Hopkins S, Lyytikäinen, Moro M, et al. Antimicrobial use in European acute care hospitals: results from the second point prevalence survey (PPS) of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. Vol. 23, *Euro Surveill*; 2018. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30458917/>
18. European Centre for Disease prevention and Control. Country overview of antimicrobial consumption- Report generated from ESAC-Net data submitted to The European Surveillance System. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/country-overview>
19. Haut Conseil de Santé Publique. Évaluation du plan antibiotiques 2007-2010. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2011 févr. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=294>
20. Etienne C, Pulcini C. Évaluation prospective des prescriptions antibiotiques d'un échantillon de médecins généralistes français. *La Presse Médicale*. mars 2015;44(3):e59-66.
21. Dasaraju PV, Liu C. Infections of the Respiratory System. In: Baron S, éditeur. *Medical Microbiology*. 4th éd. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8142/>
22. Williams MR, Greene G, Naik G, Hughes K, Butler CC, Hay AD. Antibiotic prescribing quality for children in primary care: an observational study. *Br J Gen Pract*. févr 2018;68(667):e90-6.
23. Marc C, Vrignaud B, Levieux K, Robine A, Guen CG-L, Launay E. Inappropriate prescription of antibiotics in pediatric practice: Analysis of the prescriptions in primary care. *J Child Health Care*. déc 2016;20(4):530-6.
24. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA*. 3 mai 2016;315(17):1864-73.

25. Gürtler N, Erba A, Giehl C, Tschudin-Sutter S, Bassetti S, Osthoff M. Appropriateness of antimicrobial prescribing in a Swiss tertiary care hospital: a repeated point prevalence survey. *Swiss Med Wkly*. 7 oct 2019;149:w20135.
26. Muller A, Leroy J, Patry I, Hénon T, Hocquet D, Chirouze C, et al. Appropriateness of aminoglycoside prescriptions in a French university hospital. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 sept 2016;46(6):308-13.
27. Hodgson KA, Huynh J, Ibrahim LF, Sacks B, Golshevsky D, Layley M, et al. The use, appropriateness and outcomes of outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Arch Dis Child*. oct 2016;101(10):886-93.
28. Segala FV, Murri R, Taddei E, Giovannenze F, Del Vecchio P, Birocchi E, et al. Antibiotic appropriateness and adherence to local guidelines in perioperative prophylaxis: results from an antimicrobial stewardship intervention. *Antimicrob Resist Infect Control*. 26 oct 2020;9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7586646/>
29. Papailhau C, Gaujard S, Girard R, Bourguignon L, Mouchoux C. Proper use of fluoroquinolones in hospitalized elderly patients: Realisation of a clinical audit in geriatric hospitals of Lyon University Hospital. *Rev Med Interne*. juill 2018;39(7):551-6.
30. Alfandari S, Robert J, Péan Y, Rabaud C, Bedos JP, Varon E, et al. Antibiotic use and good practice in 314 French hospitals: The 2010 SPA2 prevalence study. *Med Mal Infect*. déc 2015;45(11-12):475-80.
31. Robert J, Péan Y, Alfandari S, Bru J-P, Bedos J-P, Rabaud C, et al. Application of guidelines for aminoglycosides use in French hospitals in 2013-2014. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. juill 2017;36(7):1083-90.
32. van Buul LW, Veenhuizen RB, Achterberg WP, Schellevis FG, Essink RTGM, de Greeff SC, et al. Antibiotic prescribing in Dutch nursing homes: how appropriate is it? *J Am Med Dir Assoc*. mars 2015;16(3):229-37.
33. Pulia M, Kern M, Schwei RJ, Shah MN, Sampene E, Crnich CJ. Comparing appropriateness of antibiotics for nursing home residents by setting of prescription initiation: a cross-sectional analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 14 juin 2018;7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000953/>
34. Fradin B. Moment de l'administration de l'antibioprophylaxie chirurgicale pour les césariennes et la chirurgie orthopédique prothétique : revue de la littérature. Université Reims Champagne-Ardenne; 2019.
35. European Commission. Commission notice. EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health (2017/C 212/01). 1 juill 2017;12.

36. Lexique de Pharmacovigilance - Centre Régional de Pharmacovigilance CRPV. Disponible sur: <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/lexique.htm>
37. Miremont-Salamé G, Arnaud M, Claverie-Chau I, Dumartin C, Lair A, Cavalier P, et al. Adverse Drug Reactions of Antibiotics in France, 2005–2014. In: Drug Safety. India; 2016. p. 989-1042. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40264-016-0445-6>
38. Gouverneur A, Miremont-Salamé G. Effets Indésirables graves des antibiotiques. Journée scientifique inter-réseaux Nouvelle-Aquitaine : Antibiotiques et antibiorésistance; 2018 juin; Pessac. Disponible sur: <https://www.cpias-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/uploads/2018/01/effets-indesirables-gravesatb.pdf>
39. Sturkenboom MCJM, Goettsch WG, Picelli G, in 't Veld B, Yin DD, de Jong RB, et al. Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. Br J Clin Pharmacol. oct 2005;60(4):438-43.
40. Hatlen TJ, Flor R, Nguyen MH, Lee GH, Miller LG. Oral fosfomycin use for pyelonephritis and complicated urinary tract infections: a 1 year review of outcomes and prescribing habits in a large municipal healthcare system. J Antimicrob Chemother. 01 2020;75(7):1993-7.
41. Société Française d'Urologie (SFU). Chapitre 11 - Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte. 2016. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et-formationen/formation-initiale/referentiel-du-college/infections-urinaires.html>
42. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 09 2017;2:CD003543.
43. 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. mai 2007;59(5):990-5.
44. O'Brien TF, Clark A, Peters R, Stelling J. Why surveillance of antimicrobial resistance needs to be automated and comprehensive. J Glob Antimicrob Resist. 2019;17:8-15.
45. Gatti M, Raschi E, De Ponti F. Relationship between adverse drug reactions to antibacterial agents and the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing (KPC) *Klebsiella pneumoniae* outbreak: insight from a pharmacovigilance study. BMC Pharmacol Toxicol. 12 nov 2019;20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6852729/>
46. Guery B, Barbut F, Boutoille D, Rogue A, Vachée A, Vanhems P, et al. La prise en charge des infections à *Clostridium difficile* : premières données du réseau national DIFTEC. Médecine et Maladies Infectieuses. 1 juin 2017;47(4, Supplément):S26-7.

47. Piednoir E, Rousselon C, Joalland F, Volard B, Mignot L, Godde F. Bénéfice d'une RCP d'infectiologie dans un service de réanimation polyvalente. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2019;49(4, Supplément):S63.
48. Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, Cosker K, Guillemot D, Salomon J, et al. A Payer perspective of the hospital inpatient additional care costs of antimicrobial resistance in France: A Matched Case–Control Study. *Appl Health Econ Health Policy*. 1 juin 2019;17(3):381-9.
49. Santé Publique France. Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles. nov 2019;24.
50. National institute for Health and Care Excellence (NICE). Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 1 sept 2019;1(2):dlz025.
51. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR). Summary the modified Delphi process for common structure and process indicators for hospital antimicrobial stewardship programs. 2015. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/tatfar-recomendations.html>
52. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1)
53. The Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). 2001.
54. European Commission. Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Koninklijke Brill NV; 2011. Disponible sur: <https://primarysources.brillonline.com/browse/human-rights-documents-online/communication-from-the-commission-to-the-european-parliament-and-the-council;hrdhrd46790058>
55. European Commission. A European one health action plan against antimicrobial resistance. 2017. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial\\_resistance/docs/amr\\_2017\\_action-plan.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf)
56. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins - PROPIAS. 2015. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/propiasjuin2015.pdf>
57. Comité interministériel pour la santé. 1ère réunion du comité interministériel pour la santé. Maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. 13 grandes mesures

- interministérielles - 40 actions. 2016. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille\\_de\\_route\\_antibioresistance\\_nov\\_2016.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf)
58. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial resistance: a one health perspective. *Microbiol Spectr.* 2018;6(2).
59. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Instruction DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS no 2015-212 du 19 juin 2015 relative à la mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des agences régionales de santé. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction\\_19062015.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_19062015.pdf)
60. Ministère des affaires sociales et de la santé. Décret n°2013-841 du 20 septembre 2013 modifiant les dispositions relatives à la commission médicale d'établissement et aux transformations des établissements publics de santé et à la politique du médicament dans les établissements de santé. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027979376>
61. Haute Autorité de Santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Recommandations professionnelles. 2008. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bon\\_usage\\_des\\_antibiotiques\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf)
62. Ministère des solidarités et de la santé. Instruction N°DGS/Mission antibiorésistance/DGOS/PF2/DGCS/SPA/2020/79 du 15 mai 2020 relative à la mise en œuvre de la prévention de l'antibiorésistance sous la responsabilité des agences régionales de santé. 2020. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction\\_du\\_15\\_mai\\_2020\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_du_15_mai_2020_.pdf)
63. Haute Autorité de Santé. Indicateurs de qualité et de sécurité des soins. Infections associées aux soins. Résultats annexés au rapport 2018. Campagne 2018 - Données 2017. déc 2018. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/rapport\\_ias\\_2018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/rapport_ias_2018.pdf)
64. INSERM. Programme prioritaire de recherche. Antibiorésistance. Disponible sur: [https://www.inserm.fr/sites/default/files/2020-01/Inserm\\_PPRAntibioresistance.pdf](https://www.inserm.fr/sites/default/files/2020-01/Inserm_PPRAntibioresistance.pdf)
65. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Construction et utilisation des indicateurs dans le domaine de la santé. Principes généraux. 2002. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/construction\\_et\\_utilisation\\_des\\_indicateurs\\_dans\\_le\\_domaine\\_de\\_la\\_sante\\_-\\_principes\\_generaux\\_guide\\_2002.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/construction_et_utilisation_des_indicateurs_dans_le_domaine_de_la_sante_-_principes_generaux_guide_2002.pdf)



66. Norwegian Institute of Public Health, World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment - 2020. 2019. Disponible sur: [https://www.whocc.no/filearchive/publications/2020\\_guidelines\\_web.pdf](https://www.whocc.no/filearchive/publications/2020_guidelines_web.pdf)
67. Muller A, Monnet DL, Talon D, Hénon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol*. mai 2006;61(5):585-91.
68. Lee SB, Thirion DJG, Irfan N, Sung M, Brooks A, Al-Mutawa F, et al. Antimicrobial utilization data: Does point prevalence data correlate with defined daily doses? *Infection Control & Hospital Epidemiology*. août 2019;40(8):920-1.
69. Stanic Benic M, Milanic R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother*. 01 2018;73(suppl\_6):vi50-8.
70. Ploy M-C, Andremont A, Valtier B, Le Jeune C, Dumartin C, Guillemot D, et al. Antibiotic resistance: Tools for effective translational research. *Thérapie*. janv 2020;75(1):7-12.
71. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, et al. Quantitative Antibiotic Use in Hospitals: Comparison of Measurements, Literature Review, and Recommendations for a Standard of Reporting. *Infection*. 1 déc 2008;36(6):549-59.
72. Heuer O, Vlahović-Palčevski V, Elias C, Muller A, Weist K, Monnet D, et al. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe: 2013-2014. 2018.
73. World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption. 2016-2018. Early implementation. 2019 juill. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-surveillance-of-antibiotic-consumption>
74. Haute Autorité de Santé. Fiche descriptive de l'indicateur de qualité et de sécurité des soins «Prescription d'antibiothérapie de 7 jours ou moins pour une infection respiratoire basse» en MCO. 2020. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/fiche\\_descriptive\\_atbir\\_2020.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/fiche_descriptive_atbir_2020.pdf)
75. Haute Autorité de Santé. Campagnes nationales, développements et expérimentations des indicateurs de qualité et de sécurité des soins (IQSS). Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_970481/fr/campagnes-nationales-developpements-et-experimentations-des-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins-iqss](https://www.has-sante.fr/jcms/c_970481/fr/campagnes-nationales-developpements-et-experimentations-des-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins-iqss)
76. Salomon V, Dumartin C. Les indicateurs de bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé. *Hygiènes (Lyon)*. 2014;22(4):23-8.



77. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 28 février 2018 relatif au bilan annuel des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé. 2018. Disponible sur:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=VFTV2iEtwyoFU0z9jYewRJd1BovgQCJoaSwbozY4KTQ=>
78. Bejaoui M, Rousseau F, Benaï-Bouchareb L, Renoux A, Bally B, Morin S, et al. Infections associées aux soins : quelle évolution des indicateurs en France ? Hygiènes. juin 2019;3(27):97-104.
79. Pollack LA, Plachouras D, Sinkowitz-Cochran R, Gruhler H, Monnet DL, Weber JT, et al. A concise set of structure and process indicators to assess and compare antimicrobial stewardship programs among EU and US hospitals: Results from a multinational expert panel. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37(10):1201-11.
80. Zingg W, Storr J, Park BJ, Ahmad R, Tarrant C, Castro-Sanchez E, et al. Implementation research for the prevention of antimicrobial resistance and healthcare-associated infections; 2017 Geneva infection prevention and control (IPC)-think tank (part 1). Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8:87.
81. Schweitzer VA, van Werkhoven CH, Rodríguez Baño J, Bielicki J, Harbarth S, Hulscher M, et al. Optimizing design of research to evaluate antibiotic stewardship interventions: consensus recommendations of a multinational working group. Clin Microbiol Infect. janv 2020;26(1):41-50.
82. World Health Organization. Patient safety workshop: learning from error. Geneva: WHO; 2010.
83. Venier A-G. Root cause analysis to support infection control in healthcare premises. J Hosp Infect. avr 2015;89(4):331-4.
84. Peterson TH, Teman SF, Connors RH. A safety culture transformation: its effects at a children's hospital. J Patient Saf. sept 2012;8(3):125-30.
85. Percarpio KB, Watts BV. A cross-sectional study on the relationship between utilization of root cause analysis and patient safety at 139 department of Veterans Affairs medical centers. The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety. 1 janv 2013;39(1):32-7.
86. Borg MA, Hulscher M, Scicluna EA, Richards J, Azanowsky J-M, Xuereb D, et al. Prevention of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in European hospitals: moving beyond policies. J Hosp Infect. août 2014;87(4):203-11.
87. Haute Autorité de Santé. Amélioration des pratiques et sécurité des soins. La sécurité des patients : Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé. Des concepts à la pratique. 2012. Disponible sur:

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/okbat\\_guide\\_gdr\\_03\\_04\\_12.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/okbat_guide_gdr_03_04_12.pdf)

88. Irfan N, Brooks A, Mithoowani S, Celetti SJ, Main C, Mertz D. A controlled quasi-experimental study of an educational intervention to reduce the unnecessary use of antimicrobials for asymptomatic bacteriuria. PLoS ONE. 2015;10(7):e0132071.
89. Hansen MJ, Carson PJ, Leedahll DD, Leedahll ND. Failure of a best practice alert to reduce antibiotic prescribing rates for acute sinusitis across an integrated health system in the Midwest. JMCP. 31 janv 2018;24(2):154-9.
90. Warreman EB, Lambregts MMC, Wouters RHP, Visser LG, Staats H, Dijk E van, et al. Determinants of in-hospital antibiotic prescription behaviour: a systematic review and formation of a comprehensive framework. Clinical Microbiology and Infection. 1 mai 2019;25(5):538-45.
91. Thompson W, Tonkin-Crine S, Pavitt SH, McEachan RRC, Douglas GVA, Aggarwal VR, et al. Factors associated with antibiotic prescribing for adults with acute conditions: an umbrella review across primary care and a systematic review focusing on primary dental care. J Antimicrob Chemother. janv 2019;74(8):2139-52.
92. Crayton E, Richardson M, Fuller C, Smith C, Liu S, Forbes G, et al. Interventions to improve appropriate antibiotic prescribing in long-term care facilities: a systematic review. BMC Geriatr. 9 juill 2020;20(1):237.
93. Langford BJ, Quirk J, Carey S, Daneman N, Garber GE. Influencing duration of antibiotic therapy: A behavior change analysis in long-term care. Am J Infect Control. 2019;47(12):1409-14.
94. Dyar OJ, Beović B, Pulcini C, Tacconelli E, Hulscher M, Cookson B, et al. ESCMID generic competencies in antimicrobial prescribing and stewardship: towards a European consensus. Clinical Microbiology and Infection. janv 2019;25(1):13-9.
95. Ministère des solidarités et de la santé. Quelques mesures innovantes du plan d'action National Français de lutte contre l'antibiorésistance. Actions en santé humaine. mai 2020. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/quelques\\_mesures\\_innovantes\\_2020.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/quelques_mesures_innovantes_2020.pdf)
96. Meeker D, Knight TK, Friedberg MW, Linder JA, Goldstein NJ, Fox CR, et al. Nudging guideline-concordant antibiotic prescribing: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. mars 2014;174(3):425-31.
97. King LM, Fleming-Dutra KE, Hicks LA. Advances in optimizing antibiotic prescribing in outpatient settings. BMJ. 12 nov 2018;363:k3047.

98. Elshout G, Kool M, Van der Wouden JC, Moll HA, Koes BW, Berger MY. Antibiotic prescription in febrile children: a cohort study during out-of-hours primary care. *J Am Board Fam Med.* déc 2012;25(6):810-8.
99. Caron F, Galperine T, Fleteau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 1 août 2018;48(5):327-58.
100. WHO guidelines on hand hygiene in health care. First global patient safety challenge. Clean care is safer care. Geneva: World Health Organization; 2009. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144013/>
101. Ministère des solidarités et de la santé. Stratégie nationale de santé 2018 - 2022. 2017. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier\\_sns\\_2017\\_vdefpost-consult.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdefpost-consult.pdf)
102. Ourghanlian C, Caruba T, Facchin A, Hashemian S, Gerlinger MP, Sabatier B, et al. Amélioration de l'adéquation des antibiothérapies aux recommandations et de leur réévaluation par une action pluridisciplinaire : étude prospective dans un service de médecine interne. *La Revue de Médecine Interne.* 1 janv 2020;41(1):8-13.
103. Jenkins TC, Irwin A, Coombs L, Dealleaume L, Ross SE, Rozwadowski J, et al. Effects of clinical pathways for common outpatient infections on antibiotic prescribing. *Am J Med.* avr 2013;126(4):327-335.e12.
104. Yadav K, Meeker D, Mistry RD, Doctor JN, Fleming-Dutra KE, Fleischman RJ, et al. A multifaceted intervention improves prescribing for acute respiratory infection for adults and children in emergency department and urgent care settings. *Academic Emergency Medicine.* 2019;26(7):719-31.
105. Roger PM, Michélangeli C, Girard D, Etienne P, Borredon G, Dautzac V, et al. Streamlined guidelines for antibiotic therapies are required for greater efficacy. *Med Mal Infect.* Sept 2019;49(6):363-6.
106. Roger P-M, Peyraud I, Vitris M, Romain V, Bestman L, Blondel L, et al. Impact of simplified therapeutic guidelines on antibiotic prescriptions: a prospective multicentre comparative study. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2020;75(3):747-55.
107. Avillach P, Salvo F, Thiessard F, Miremont-Salamé G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, et al. Pilot evaluation of an automated method to decrease false-positive signals induced by co-prescriptions in spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2014;23(2):186-94.
108. Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Sheridan A, Fishman NO. Imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates: risk factors for infection and impact

- of resistance on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* sept 2006;27(9):893-900.
109. Kohlenberg A, Weitzel-Kage D, van der Linden P, Sohr D, Vögeler S, Kola A, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a surgical intensive care unit. *J Hosp Infect.* avr 2010;74(4):350-7.
110. Santé Publique France. Surveillance de la consommation des antibiotiques : Réseau ATB-Raisin, France. Résultats 2017. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin-france.-resultats-2017>
111. Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann M-C. Risk factors for Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. Renal disease. :6.
112. Marchenay P, Blasco G, Navellou J-C, Leroy J, Cholley P, Talon D, et al. Acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in intensive care unit: predictors and molecular epidemiology. *Med Mal Infect.* févr 2015;45(1-2):34-40.
113. Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients. *J Hosp Infect.* févr 2005;59(2):96-101.
114. Ng TM, Teng CB, Lye DC, Apisarnthanarak A. A multicenter case-case control study for risk factors and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* janv 2014;35(1):49-55.
115. Pogue JM, Paterson DL, Pasculle AW, Potoski BA. Determination of risk factors associated with isolation of linezolid-resistant strains of vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* déc 2007;28(12):1382-8.
116. Al-Haboubi M, Trathen A, Black N, Eastmure E, Mays N. Views of health care professionals and policy-makers on the use of surveillance data to combat antimicrobial resistance. *BMC Public Health.* 2 mars 2020;20(1):279.



## ANNEXES

### Annexe 1 – Publications et communications en lien avec la thèse

#### Articles de revues internationales

- Coppry M, Jeanne-Leroyer C, Noize P, Dumartin C, Boyer A, Bertrand X, Dubois V, Rogues A-M. Antibiotics associated with acquisition of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in ICUs: a multicentre nested case–case–control study. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Feb 1;74(2):503–10
- Coppry M, Rogues A-M, Dumartin C. Review of human and organisational factors influencing antibiotic prescriptions for root cause analysis of antibiotic prescribing, 2012-2019. *The Lancet Infectious Diseases* (1ère soumission)
- Coppry M, Duret S, Berdaï D, Miremont-Salame G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Rogues A-M, Noize P. *International Journal of Antimicrobial Agents* (1ère soumission)
- Coppry M, Lamy A, Péfau M, Jouzeau A, Dugravot L, Simon L, Rogues A-M, Dumartin C, SPARES. Antibiotic consumption indicators for benchmarking: pilot study in 1622 French healthcare facilities. *Eurosurveillance* (1ère soumission)
- Coppry M, Garcia G, Bervas C, Pefau M, Parneix P, Rogues A-M, Dumartin C. Antimicrobial stewardship programs in hospitals: implementation of TransAtlantic Task Force on Antimicrobial Resistance (TATFAR) indicators in Southwestern France. (*En cours de rédaction*)

#### Présentation orales sur invitation

- Coppry M. Freins humains et organisationnels au bon usage des antibiotiques. *Enseignement Postuniversitaire. Pointe-à-Pitre (France), 20 et 21 novembre 2019*
- Coppry M. Bon usage des antibiotiques en médecine libérale. *Enseignement Postuniversitaire. Pointe-à-Pitre (France), 7 décembre 2018.*

#### Présentations orales sans invitation

- Coppry M, Duret S, Berdaï D, Miremont-Salamé G, Fourrier-Réglat A, Haramburu F, Noize P, Rogues A-M. Still a lot of preventable arm with co-trimoxazole use. *36ème Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie antiinfectieuse, Paris (France), 12 et 13 Décembre 2016*

## Communications affichées

- Coppry M, Rogues A-M, Dumartin C. Review of factors influencing antibiotic prescribing 2012 – 2017. *28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid (Spain), 21-24 avril 2018*
- Coppry M, Garcia G, Bervas C, Pefau M, Parneix P, Rogues A-M, Dumartin C. Antimicrobial stewardship programs in hospitals: implementation of international structure and process indicators (TATFAR) in Southwestern France, 2016. *28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid (Spain), 21-24 avril 2018*
- Coppry M, Jeanne-Leroy C, Saly M, Noize P, Dumartin C, Riem R, Boyer A, Dubois V, Rogues A-M. Antibiotics and infection/colonization by carbapenem-non-sensitive *P. aeruginosa*: a nested case-case-control study. *26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam (Netherlands), 9 – 12 April 2016*

## **Annexe 2 – Autres publications en lien avec le bon usage des antibiotiques, la résistance aux antibiotiques et les infections associées aux soins**

### **Articles de revues internationales**

- Coppry M, Leroyer C, Saly M, Venier A-G, Slekovec C, Bertrand X, et al. Exogenous acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: a prospective multi-centre study (DYNAPYO study). *Journal of Hospital Infection*. Août 2019 ; DOI : 10.1016/j.jhin.2019.08.008
- Daoud M, Coppry M, Rogues A-M, Moore N. Effect of triclosan sutures on the different types of microorganisms identified in surgical site infections during randomized controlled trials: Systematic review and meta-analysis (PROSPERO: CRD42019125099). *En cours d'écriture*

### **Communications affichées**

- Coppry M, Cassel A-M, Murat P, Dumartin C, Esposito G, Chapelle G, Roblot F, Weinbreck P, Dupon M. Référent antibiotiques en Nouvelle-Aquitaine : ses missions, besoins et attentes. *37ème Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse, Paris (France), 18 et 19 décembre 2017*





**Annexe 3 – Poster : Antimicrobial stewardship programs in hospitals: implementation of international structure and process indicators (TATFAR) in Southwestern France, 2016.**

Coppy M, Garcia G, Bervas C, Pefau M, Parneix P, Rogues A-M, Dumartin C. Antimicrobial stewardship programs in hospitals: implementation of international structure and process indicators (TATFAR) in Southwestern France, 2016. *28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid (Spain), 21-24 avril 2018*

## Background & Objectives

- System of mandatory indicators on antibiotic use in hospitals implemented in France in 2007 = ICATB
- Set of structure and process indicators for hospital antimicrobial stewardship (AMS) programmes defined in 2015
  - by a working group from the transatlantic taskforce on antimicrobial resistance (TATFAR), including healthcare professionals from the EU and the USA
  - with some indicators different from the ones included in French ICATB, namely regarding AMS teams
- Survey performed in Southwestern France
  - to assess the implementation of indicators
  - to identify areas for improvement

## Methods

- Auto-questionnaire comprising 28 TATFAR indicators and questions to explore AMS teams (2015 data) sent to 410 hospitals by the regional coordinating centre for infection control in Southwestern France (Cpias Nouvelle Aquitaine)
- Answered by the pharmacist, together with the antibiotic advisor
- Voluntarily participation

## Results

### Measures implemented in 234 hospitals

- Antimicrobial stewardship (AMS) programmes and formal organizational structure responsible for AMS in place in more than 90% of the 234 participating hospitals (participation rate 57%)

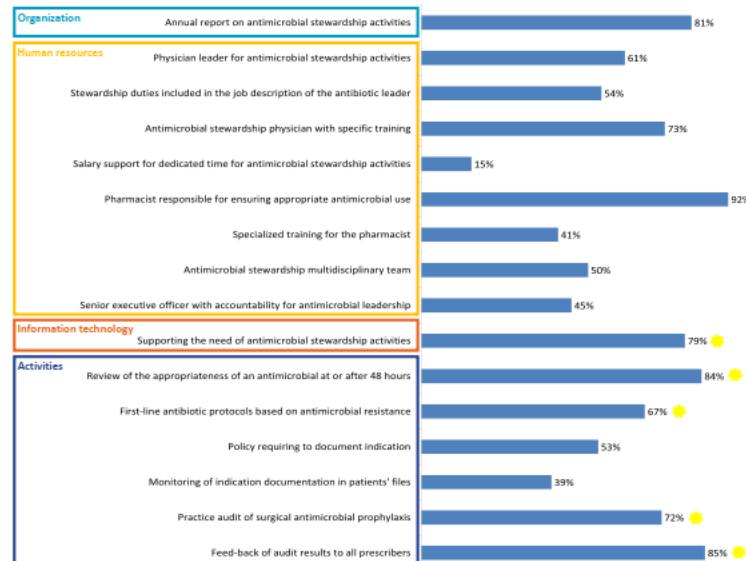


Figure 1: Percentage of healthcare facilities that implemented the measures  
 \* "ICATB-like" measure

### Focus on antimicrobial stewardship multidisciplinary team



Figure 2: Members of the antimicrobial stewardship (AMS) multidisciplinary team

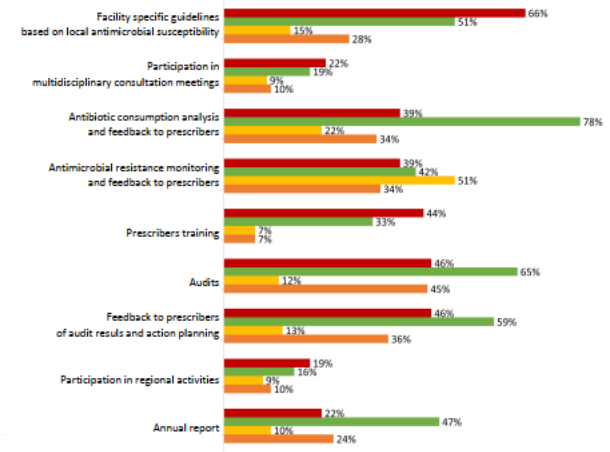


Figure 3: Duties of the members of the antimicrobial stewardship (AMS) multidisciplinary team

## Conclusions

- Strengths of this survey: Additional information to the mandatory set of indicators in France (ICATB) regarding unexplored aspects: compliance to TATFAR "new" indicators was lower than compliance to indicators similar to the French ones => useful to inform national and regional policies on antimicrobial stewardship  
 Information on AMS multidisciplinary teams and activities of their members
- Progress warranted! Human resources: implementation of antimicrobial stewardship multidisciplinary teams, involvement of hospital managers  
 Priority for improved prescribing : documenting the indication for any antimicrobial prescription making the best use of developing electronic prescribing in most hospitals
- International indicators: Usefulness of international activities to foster evaluation and benchmarking within and among countries regarding core elements of antimicrobial stewardship

Acknowledgments to all participants in the survey and to all healthcare professionals involved in daily antibiotic stewardship activities



## **Titre : Bon usage des antibiotiques à l'hôpital : analyse des causes profondes et indicateurs**

**Résumé :** L'utilisation excessive et inappropriée des antibiotiques a des conséquences individuelles et collectives dont l'antibiorésistance fait partie. Des programmes de bon usage des antibiotiques sont mis en place en établissement de santé (ES) sans toujours parvenir à améliorer les indicateurs d'antibiorésistance, possiblement du fait de facteurs locaux non identifiés ou non pris en compte. L'étude de ces facteurs locaux pourrait être réalisée à l'aide d'un outil spécifique d'analyse approfondie des causes (AAC) appliqué à des situations d'utilisation inappropriée des antibiotiques.

Les objectifs de ce travail de thèse étaient d'identifier les facteurs humains (prescripteur et patient) et organisationnels influençant l'utilisation des antibiotiques à inclure dans un outil d'AAC; d'identifier des situations qui sont des conséquences d'une utilisation inappropriée des antibiotiques et facilement repérables, qui seraient éligibles à une AAC ; et de définir des indicateurs pertinents pour mesurer l'effet de la réalisation des AAC sur l'utilisation appropriée des antibiotiques.

Notre revue de la littérature a identifié 34 facteurs influençant l'utilisation des antibiotiques à inclure dans un outil d'AAC : six facteurs liés au prescripteur, dix liés au patient et 18 facteurs organisationnels. Notre second travail a montré que les notifications de pharmacovigilance permettraient de détecter la survenue effets indésirables médicamenteux (EIM) dans les suites d'une utilisation inappropriée d'un antibiotique. L'étude a montré que la moitié des EIM imputables au co-trimoxazole étaient évitables, dont 70% d'EIM graves. Deux tiers des prescriptions n'étaient pas conformes au résumé des caractéristiques du produit (RCP) et 30% des prescriptions étaient peu ou pas justifiées. Un troisième travail a montré qu'en dehors de l'exposition aux carbapénèmes, une exposition aux  $\beta$ -lactamines inactives sur *P. aeruginosa*, molécules fréquemment utilisées pour les traitements empiriques en réanimation, était un facteur de risque significatif d'acquisition de la résistance aux carbapénèmes. Ainsi les résultats de laboratoire pourraient permettre d'identifier l'acquisition d'une résistance secondaire à une utilisation inappropriée d'antibiotiques. Enfin, notre travail sur les indicateurs de suivi de l'utilisation des antibiotiques a permis de comparer trois indicateurs calculés à partir des consommations d'antibiotiques : indicateurs ANSM, AWaRe-like et ECDC. Tous types d'ES confondus, les trois indicateurs étaient corrélés, avec une corrélation plus forte entre les indicateurs ANSM et AWaRe-like. Au sein de certains types d'ES, les indicateurs n'étaient pas toujours corrélés, ce qui a entraîné des différences de classement des ES. Nos résultats ont suggéré l'utilisation de deux indicateurs complémentaires : l'indicateur ECDC reflétant davantage la pression de sélection antibiotique et l'indicateur AWaRe-like davantage perçu comme étant lié à la qualité de la prescription.

Dans les suites de ce travail, il sera nécessaire de formaliser l'outil d'AAC et de le mettre en œuvre dans différentes situations éligibles, pour orienter les choix d'interventions afin d'améliorer l'utilisation des antibiotiques à l'hôpital. L'intérêt des nouveaux indicateurs pour mesurer l'impact des actions d'amélioration et leur bonne compréhension par les acteurs locaux devront être évalués. Enfin, au-delà du niveau local des ES, nos travaux pourront être utiles au niveau national pour adapter les programmes de bon usage des antibiotiques préconisés et inclure le suivi de nouveaux indicateurs dans les surveillances nationales.

**Mots clés :** Bon usage des antibiotiques, Analyse des causes profondes, Facteurs humains, Facteurs organisationnels, Résistance aux antibiotiques, Effets indésirables médicamenteux, Benchmarking, Indicateurs.

---

### **Title: Appropriate use of antibiotics in hospital: root cause analysis and indicators**

#### **Abstract**

Excessive and inappropriate use of antibiotics leads to individual and collective consequences, including antimicrobial resistance. Antibiotic stewardship programs are implemented in health care facilities (HCF) with contrasting results on antibiotic use, probably due to unidentified or unaccounted for local factors. These local factors could be explored using a specific tool for root cause analysis (RCA) of inappropriate use of antibiotics.

The objectives of this thesis work were: 1) to identify the human (prescriber and patient) and organizational factors influencing antibiotic use to be included in an RCA tool; 2) to identify situations that are consequences of inappropriate antibiotic use and that are monitored in hospitals, which would be eligible for a RCA; and 3) to define relevant indicators to measure the effect of performing RCA on the appropriate use of antibiotics.

Our literature review identified 34 factors influencing antibiotic use to be included in a RCA tool: six prescriber-related, ten patient-related and 18 organizational factors. Our second work showed that pharmacovigilance reports would detect the occurrence of adverse drug reactions (ADRs) following inappropriate antibiotic use. The study showed that half of the ADRs attributable to co-trimoxazole were preventable, of which 70% were serious, two thirds were not in compliance with the SPC, and 30% of the prescriptions were not justified. A third work showed that apart from exposure to carbapenems, exposure to  $\beta$ -lactam inactive on *P. aeruginosa*, molecules frequently used for empirical treatments in intensive care units, was a significant risk factor for the acquisition of carbapenem resistance. Thus, laboratory results could help identifying the acquisition of resistance resulting from inappropriate antibiotic use. Finally, our work on indicators consisted in comparing three indicators, based on antibiotic consumption, for HCF benchmarking: ANSM, AWaRe-like and ECDC indicators. Across all types of ES, all three indicators were correlated, with a stronger correlation between the ANSM and AWaRe-like indicators. According to HCF type, the indicators were not always correlated, resulting in differences in HCF ranking. Our results suggested the use of two complementary indicators: the ECDC indicator more reflective of antibiotic selection pressure and the AWaRe-like indicator more perceived as being related to the quality of the prescription.

The next step will be to elaborate the RCA tool and implement it in different eligible situations to guide the choice of interventions to improve antibiotic use in hospitals. The usefulness of the new indicators to measure improvements resulting from interventions and their ability to be understood by local stakeholders should be assessed. Finally, beyond the use at hospital level, findings from our work will inform decision makers to guide national policies on appropriate use of antibiotics and to adapt national surveillance systems to include new relevant indicators.

#### **Key words**

Antibiotic stewardship, Root-cause analysis, Human factors, Organizational factors, Antimicrobial resistance, Adverse drug reactions, Benchmarking, Indicators

---

### **Unité de recherche**

Bordeaux Population Health Research Center INSERM U1219, Equipe « Pharmaco-épidémiologie et impact des médicaments sur les populations ».

Université de Bordeaux, Site de Carreire, Bâtiment Pharmacie, quatrième tranche, troisième étage. Case 121, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France