

Université de Lille

Ecole Doctorale Biologie-Santé

Année Universitaire 2019 - 2020

Thèse de Doctorat d'Université

Epidémiologie, santé publique, recherche clinique, technologies biomédicales

Présentée et soutenue publiquement par

Nicolas BACLET

Définitions explicites de prescriptions potentiellement
inappropriées d'antibiotiques chez la personne âgée
hospitalisée :
développement d'un consensus d'experts

Soutenue le **Lundi 13 Janvier 2020** devant le jury composé de :

Rapporteurs : Madame le Professeur Séverine ANSART
Madame le Professeur Elisabeth BOTELHO-NEVERS

Examineurs : Madame le Professeur Karine FAURE
Monsieur le Professeur Gaëtan GAVAZZI

Co-directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE

Résumé en français

Le développement des bactéries résistantes aux antibiotiques constitue un problème majeur de santé publique, particulièrement favorisé par l'utilisation inappropriée d'antibiotiques. Plusieurs plans d'action nationaux et internationaux ont donc été élaborés pour réduire les prescriptions inappropriées et améliorer le bon usage des antibiotiques. La qualité des prescriptions d'antibiotiques est classiquement analysée par un jugement expert, qui évalue les besoins du patient au regard de son contexte et des recommandations de bonnes pratiques. Ces évaluations expertes correspondent à une approche dite implicite.

Ce travail de thèse propose une approche innovante et complémentaire, dite explicite. Empruntée aux travaux déjà menés en gériatrie, elle repose sur des règles explicites de prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) de médicaments. Par exemple, la prescription d'hydroxyzine chez les personnes de plus de 75 ans est toujours considérée comme potentiellement inappropriée. De telles définitions explicites de PPI pour les antibiotiques (PPI-atb) pourraient aider à améliorer l'usage des antibiotiques et les pratiques professionnelles. Il n'existe actuellement aucun référentiel spécifiquement adapté aux antibiotiques.

L'objectif de notre travail est de développer un consensus d'experts de définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques, chez la personne âgée hospitalisée. Cette thèse se compose en 4 parties principales. Le premier chapitre présente le contexte et les concepts nécessaires pour la réalisation du travail de recherche. Le chapitre 2 présente la revue systématique de la littérature qui a compilé les définitions explicites existantes. Le chapitre 3 est consacré à l'enquête qualitative nationale qui a permis d'explorer l'avis d'infectiologues et de gériatres français et la proposition de nouvelles définitions explicites. Le chapitre 4 présente le protocole d'étude de l'enquête Delphi, dont le but est de retenir les définitions explicites de PPI-atb consensuelles.

Mots clés : Prescriptions potentiellement inappropriées, Antibiotiques, Personnes âgées

Résumé en anglais

The development of antimicrobial resistance is a major public health problem, particularly due to the inappropriate use of antibiotics. Several national and international action plans have therefore been developed to reduce inappropriate prescribing. The quality of antibiotic prescriptions is usually analysed by expert judgement, which assesses the patient's needs in the light of his context and guidelines. These expert evaluations correspond to a so called “implicit” approach.

This Thesis work proposes an innovative and complementary approach, called “explicit”. It is based on explicit rules for potentially inappropriate prescriptions (PIPs) for drugs. For example, in the field of geriatric medicine, the prescription of hydroxyzine in people over 75 years of age is considered potentially inappropriate. Such explicit definitions of PIPs for antibiotics (antibiotic-PIPs) could help to improve antibiotic use and good practices. There is currently no specific list for antibiotics.

The objective of our work is to develop an expert consensus on explicit definitions of potentially inappropriate antibiotic prescriptions in hospitalized older patients.

This thesis is divided into 4 main parts. The first chapter presents the context and concepts needed to carry out the research work. Chapter 2 presents the systematic literature review that compiled the existing explicit definitions. Chapter 3 presents the national qualitative survey, which explored the opinions of French infectious diseases specialists and geriatricians and the proposal for new explicit definitions. Chapter 4 presents the Delphi survey study protocol, the purpose of which is to retain explicit definitions of consensual antibiotic-PIPs.

Key words: Potentially inappropriate prescriptions, Antibiotics, Older patients

Remerciements

Je remercie le Professeur Séverine ANSART et le Professeur Elisabeth BOTELHO-NEVERS d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse et d'apporter leur jugement sur ce travail. Je suis honoré par votre présence dans mon jury, au regard de votre expertise et de vos compétences.

Je remercie également Le professeur Karine FAURE et le Professeur Gaëtan GAVAZZI. Je suis honoré de votre participation à mon jury de thèse et je vous prie de croire en mon profond respect.

Je souhaite remercier le Professeur Éric SENNEVILLE en tant que directeur de thèse et pour le soutien apporté dans ce travail. Je te remercie également pour ces années d'accompagnement dans ma formation d'infectiologue et pour tes conseils de grande valeur dans le soin apporté à nos patients. Sois assuré de mon profond respect.

Je souhaite également exprimer toute ma reconnaissance au Professeur Jean-Baptiste BEUSCART. Je te remercie pour tout le temps que tu m'as consacré. Ton exigence, toujours bienveillante, a permis de faire évoluer ce projet de recherche. Je te suis très reconnaissant pour l'enseignement et le soutien que tu m'apportes dans cette thématique de recherche. Je te prie de croire en mon respect sincère.

Je remercie particulièrement le Professeur Karine FAURE et le Professeur Éric SENNEVILLE, en tant que responsables Universitaires lillois en Maladies Infectieuses, pour leur soutien dans ma formation universitaire. Je vous prie de croire en ma sincère reconnaissance.

Ce travail de recherche a été mené au sein de l'équipe d'accueil 2694 « Santé publique : Epidémiologie et Qualité des soins » à l'Université de Lille. Je remercie le Professeur Alain DUHAMEL d'avoir accepté de m'accueillir dans le laboratoire de recherche. Je remercie également toute l'équipe du CERIM pour les moments de partage, professionnels mais aussi conviviaux, et pour l'aide que chacun a pu m'apporter.

Je remercie le Professeur Gaëtan GAVAZZI pour tout le soutien apporté dans mon travail en tant que membre responsable du GInGer (intergroupe infectio-gériatrie de la SPILF et la SFGG), sans lequel mon travail n'aurait pas pu être mené. Je remercie également l'ensemble des membres du conseil d'administration de l'intergroupe pour leur accueil dans ce groupe de travail. Je remercie enfin tous les praticiens experts qui ont participé à l'étude.

Je remercie le Dr Céline FREGNAC avec qui j'ai réalisé les focus groupes, le Dr Matthieu CALAFIORE qui a apporté son expertise dans l'étude qualitative, ainsi que mes collègues infectiologues et gériatres qui ont accepté de participer aux comités de pilotage et aux groupes de travail qui ont été mis en place pour ce projet de recherche. Votre participation a été essentielle pour le déroulement de l'étude, soyez assurés de toute ma reconnaissance.

Je tiens à remercier les acteurs de la Faculté de Médecine et Maïeutique (FMM) de Lille et ceux du Groupement des Hôpitaux de l'Université Catholique de Lille (GHICL), qui soutiennent ma formation universitaire. Je remercie en particulier le Docteur Amélie LANSIAUX, Chef de service de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du GHICL et le Professeur Patrick HAUTECOEUR, doyen de la FMM.

Je tiens à remercier particulièrement mes collègues du Service de Médecine Polyvalente de l'hôpital Saint Vincent de Paul (GHICL). Je suis très reconnaissant pour votre aide au quotidien, pour la charge de travail de soin que vous avez accepté d'endosser afin que ce travail puisse aboutir.

Je remercie également mes collègues de l'Unité Transversale d'Infectiologie du GHICL, avec qui nous sommes impliqués dans le bon usage des antibiotiques, en collaboration avec les hygiénistes, les microbiologistes et les pharmaciens.

Je remercie surtout ma famille pour tout le soutien apporté au quotidien.

Valorisation scientifique

PUBLICATIONS DANS DES REVUES A COMITE DE LECTURE :

- Baclet N, Ficheur G, Alfandari S, Ferret L, Senneville E, Chazard E, et al. Explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions of antibiotics in older patients: a compilation derived from a systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 nov 2017;50(5):640-8.
- En révision dans le journal *International Journal of Antimicrobial Agents* :
N. Baclet, M. Calafiore, C. Fregnac, G. Gavazzi, E. Forestier, C. Roubaud-Baudron, T. Fraise, S. Alfandari, E. Senneville, J.B. Beuscart. On behalf of the GInGer (Groupe Infectio-Gériatrie, intergroupe SPILF [Société de Pathologies Infectieuses en Langue Française] – SFGG [Société Française de Gériatrie et Gérontologie]). Potentially inappropriate prescriptions of antibiotics in older hospitalized patients: French experts' explicit definitions (a qualitative study).

COMMUNICATIONS ORALES :

Prescription inappropriée d'antibiotiques : intérêt de critères explicites pour un meilleur usage. Session bon usage des antibiotiques chez le sujet âgé. 9^e journée nationale de l'intergroupe SPILF/SFGG. Paris, France. Décembre 2018.

COMMUNICATIONS AFFICHEES :

- Potentially inappropriate prescriptions of antibiotics in older hospitalized patients: French expert's explicit definitions (a qualitative study). ECCMID. Amsterdam, Netherlands. April, 2019.
- Potentially inappropriate prescriptions of antibiotics in older hospitalized patients: French experts' explicit definitions (a qualitative study). International Congress of the EuGMS. Berlin, Germany. October, 2018.

Ce travail a bénéficié du soutien du GInGer, intergroupe infectio-gériatrie entre la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et la Société Française de Gériatrie et Gérontologie.

Sommaire

LISTE DES FIGURES.....	12
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ABREVIATIONS.....	14
CHAPITRE I. INTRODUCTION	15
I. ANTIBIORESISTANCE : PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE.....	17
A. DEFINITIONS	17
B. EPIDEMIOLOGIE	19
C. MISE EN ŒUVRE DES PLANS D’ACTION POUR LA LUTTE CONTRE L’ANTIBIORESISTANCE.....	20
D. BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES.....	21
II. PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES DE MEDICAMENTS	26
A. DEFINITIONS	26
B. APPROCHE IMPLICITE	26
C. APPROCHE EXPLICITE	28
III. DOMAINE D’APPLICATION : LES PERSONNES AGÉES EN MILIEU HOSPITALIER.....	31
A. DEFINITION	31
B. EPIDEMIOLOGIE	31
C. USAGE DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LE SUJET AGE.....	32
D. LES LIEUX DE PRISE EN CHARGE	33
IV. OBJECTIFS.....	35
A. OBJET DE L’ÉTUDE.....	35
B. OBJECTIFS.....	36
CHAPITRE II. DEFINITIONS EXPLICITES DE PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉES D’ANTIBIOTIQUES CHEZ LA PERSONNE AGÉE. REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTÉRATURE.....	39
I. INTRODUCTION	41
II. METHODE.....	42
A. STRATEGIE DE RECHERCHE	42
B. CRITERE PRINCIPAL DE SELECTION DES ETUDES : IMPLICITE VERSUS EXPLICITE	43
C. SELECTION DES ETUDES	43
D. EXTRACTION DES DONNEES.....	44
E. CLASSIFICATION DES DEFINITIONS EXPLICITES DE PPI-ATB.....	44
III. RESULTATS.....	45
A. SELECTION DES ETUDES	45
B. CLASSIFICATION DES DEFINITIONS EXPLICITES DE PPI-ATB.....	45
C. DEFINITIONS EXPLICITES DE PPI-ATB.....	46
IV. DISCUSSION	54
A. UNE APPROCHE INNOVANTE POUR LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES	54

B. LE CHEVAUCHEMENT ENTRE APPROCHE IMPLICITE ET EXPLICITE	55
C. VERS UN CONSENSUS D'EXPERTS.....	55
D. LIMITES DE L'ETUDE.....	56
V. CONCLUSION	57

CHAPITRE III. PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉES D'ANTIBIOTIQUES CHEZ LA PERSONNE AGÉE HOSPITALISÉE. PROPOSITIONS DE DÉFINITIONS EXPLICITES PAR UNE ÉTUDE QUALITATIVE NATIONALE..... 59

I. INTRODUCTION	61
II. METHODE.....	62
A. TYPE D'ÉTUDE	62
B. OBJET DE L'ÉTUDE	64
C. ENTRETIENS COLLECTIFS EXPLORATOIRES (FIGURE 5, PARTIE 1)	64
D. ANALYSE ET FORMULATION DE DÉFINITIONS EXPLICITES (FIGURE 5, PARTIE 2)	65
E. VALIDATION DE LA FORMULATION DES DÉFINITIONS (FIGURE 5, PARTIE 3)	66
III. RESULTATS.....	67
A. ENTRETIENS COLLECTIFS ET CARACTÉRISTIQUES DES PARTICIPANTS.....	67
B. CLASSIFICATION DES DÉFINITIONS EXPLICITES DE PPI-ATB.....	67
C. DÉFINITIONS EXPLICITES PROPOSÉES PAR LES EXPERTS.....	68
V. DISCUSSION	73
A. RESULTAT PRINCIPAL	73
B. DES PROPOSITIONS DE DÉFINITIONS ORIENTÉES VERS LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE.....	73
C. NECESSITÉ D'UNE VALIDATION PAR CONSENSUS D'EXPERTS	74
D. PERSPECTIVES D'UTILISATION DES DÉFINITIONS EXPLICITES DE PPI-ATB	74
E. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE	75
VI. CONCLUSION	76

CHAPITRE IV. ENQUÊTE DELPHI - PROTOCOLE D'ÉTUDE 77

I. INTRODUCTION	79
II. METHODE.....	80
A. SCOPE DE L'ÉTUDE	80
B. PRINCIPES GÉNÉRAUX DE L'ÉTUDE DELPHI	80
C. LISTE DE DÉFINITIONS EXPLICITES DE PPI-ATB.....	80
D. PARTICIPANTS	89
E. PROCÉDURE	90
III. RESULTATS ATTENDUS.....	94

CHAPITRE V. SYNTHÈSE..... 97

I. POINTS FORTS DU TRAVAIL	99
II. LIMITES DE L'ÉTUDE	100
III. PERSPECTIVES	100

CHAPITRE VI. CONCLUSION..... 103

CHAPITRE VII. RÉFÉRENCES 107

CHAPITRE VIII. ANNEXES.....	121
ANNEXE 1. LISTE DES MOTS-CLES UTILISES POUR LES 600 REQUETES DE LA REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE	123
ANNEXE 2. VERBATIM DES DEFINITIONS EXPLICITES DE PPI-ATB EXTRAITES DES ARTICLES SCIENTIFIQUES SELECTIONNES (REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE)	125
ANNEXE 3. DEFINITIONS EXPLICITES DE PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIEES D'ANTIBIOTIQUES (PPI-ATB) SELON LE TYPE DE CARACTERE INAPPROPRIE (REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE)	149
ANNEXE 4. LISTE DES CRITERES COREQ RESPECTES POUR L'ETUDE QUALITATIVE	153
ANNEXE 5. CARACTERISTIQUES DES PARTICIPANTS AUX ENTRETIENS COLLECTIFS (ETUDE QUALITATIVE)	157
ANNEXE 6. DEFINITIONS EXPLICITES SELON LE TYPE DE CARACTERE POTENTIELLEMENT INAPPROPRIE DE LA PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUE (ETUDE QUALITATIVE)	159
ANNEXE 7. EXEMPLE DE PREPARATION DES DEFINITIONS EXPLICITES DE PPI-ATB POUR LE PANEL D'EXPERTS DU DELPHI.	163

Liste des figures

Figure 1. Echelle d'évaluation du caractère approprié ou non de l'antibiothérapie.....	27
Figure 2. Scope des définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques développées dans ce travail.....	30
Figure 3. Projection de la population par grands groupes d'âges (INSEE, 2018).....	32
Figure 4. Etapes méthodologiques du travail de recherche (L'étape 2 a été réalisée en collaboration avec le GInGer).....	37
Figure 5. Diagramme de sélection des articles (revue systématique de la littérature).....	46
Figure 6. Diagramme des étapes de l'étude qualitative	63
Figure 7. Diagramme de préparation de la liste de définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques (PPI-atb) pour l'enquête Delphi.	83
Figure 8. Processus de l'enquête Delphi	95

Liste des tableaux

Tableau 1. Nombre de définitions, de verbatim et d'articles par domaine de pathologies infectieuses (revue systématique de la littérature)	48
Tableau 2. Classification des définitions explicites de PPI-atb (revue systématique de la littérature)	49
Tableau 3. Nombre de définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques selon les domaines de pathologies infectieuses (étude qualitative).	68
Tableau 4. Classification des définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques (étude qualitative)	70
Tableau 5. Liste des définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques (PPI-atb) proposée pour l'enquête Delphi.....	84
Tableau 6. Définition du consensus (enquête Delphi)	92

Liste des abréviations

ARA2	Antagonistes du système Rénine-Angiotensine 2
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS	Agence Régionale de Santé
BHRe	Bactéries Hautement Résistantes émergentes
BLSE	Bêta-Lactamases à Spectre Etendu
BMR	Bactéries Multi-Résistantes
C3G	Céphalosporines de 3 ^e Génération
C4G	Céphalosporines de 4 ^e Génération
CLIN	Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales
COREQ	COnsolidated criteria for REporting Qualitative research
CRP	<i>C-Reactive protein</i>
EABC	Exacerbation Aiguë de Bronchite Chronique
EHPAD	Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EMA	Equipes Multidisciplinaires opérationnelles en Antibiothérapie
GInGer	Groupe Infectio-Gériatrie, intergroupe entre la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et la Société Française de Gériatrie et Gériatologie
HAS	Haute Autorité de la Santé
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PPI	Prescriptions Potentiellement Inappropriées
PPI-atb	Prescriptions Potentiellement Inappropriées d'antibiotiques
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement
SFGG	Société Française de Gériatrie et Gériatologie
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Chapitre I.
Introduction

I. Antibiorésistance : problème de santé publique

A. Définitions

Les antibiotiques sont des médicaments qui ont pour effet de tuer des bactéries ou de limiter leur croissance. Les antibiotiques, selon leurs propriétés pharmacologiques, agissent sur 4 cibles principales : la paroi bactérienne, la synthèse des protéines, la synthèse des acides nucléiques, l'altération de voies métaboliques. Ces différents mécanismes d'action ont pour but d'empêcher la multiplication des bactéries et de les détruire (Tenover, 2006). L'antibiorésistance est définie par la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un ou plusieurs antibiotiques.

1. Résistance naturelle et acquise

Il existe deux grandes catégories de résistance bactérienne (Carlet & Le Coz, 2015) :

- La première catégorie est la résistance naturelle. Elle se rencontre chez certaines bactéries qui expriment constitutionnellement une résistance à un ou plusieurs antibiotiques. Cette résistance est une caractéristique stable qui participe à l'identification de l'espèce bactérienne considérée.
- La seconde catégorie correspond à la résistance acquise. Certaines souches d'une espèce bactérienne, habituellement sensibles aux antibiotiques, deviennent capables de résister à certains antibiotiques.

2. Résistance chromosomique et extra-chromosomique

Les résistances, naturelles ou acquises, sont dues à des mécanismes génétiques qui confèrent aux bactéries la capacité à échapper à l'action des antibiotiques. Le matériel génétique des bactéries est constitué principalement d'un chromosome, comportant les informations génétiques constitutionnelles de l'espèce, mais également d'autres éléments génétiques facultatifs extra-chromosomiques, constitués de fragments génétiques supplémentaires comme les plasmides ou les intégrons. Les mécanismes de résistance bactérienne peuvent donc être liés

à des gènes chromosomiques ou extra-chromosomiques. La résistance chromosomique fait suite à des mutations génétiques liées au hasard, elle est transmise entre les bactéries mères et les bactéries filles lors de leur multiplication. La résistance extra-chromosomique peut se transmettre au sein de populations bactériennes co-existantes, par échanges de fragments chromosomiques (plasmides ou intégrons). Elle s'apparente à une forme de « contagion » de la résistance entre les bactéries, responsable d'une grande capacité de diffusion dans l'environnement (Lozniewski & Rabaud, 2010).

3. Mécanismes de résistance

Il existe 3 principaux mécanismes d'action des résistances bactériennes (Tenover, 2006) :

- La réduction de la concentration des antibiotiques dans la cellule bactérienne : les bactéries peuvent réduire la perméabilité de leur paroi membranaire, par exemple par la réduction de calibre de canaux membranaires (porines) ne permettant plus le passage des antibiotiques. D'autres mécanismes dits « d'efflux » permettent d'éjecter les antibiotiques hors de la bactérie par des systèmes de pompe transmembranaire.
- la modification de la cible des antibiotiques : une cible principale des antibiotiques est la paroi bactérienne, sur laquelle existent des protéines de surface spécifiques. Les antibiotiques se fixent à ces protéines, leur permettant de détruire la membrane cellulaire et ainsi tuer la bactérie. Un mécanisme de résistance est la modification de ces protéines de surface, par exemple la protéine liant les pénicillines, ce qui diminue la capacité de l'antibiotique (pénicilline) à agir sur la paroi bactérienne.
- La fabrication de substances inactivant les antibiotiques : les bactéries sont capables de fabriquer des enzymes qui hydrolysent les antibiotiques. Ce mécanisme de résistance est principalement lié à certains gènes dont l'expression est responsable de la production de ces enzymes à des degrés variables, pouvant hydrolyser de quelques molécules jusqu'à des familles complètes d'antibiotiques. Ces gènes de résistance sont en particulier présents sur des portions de matériel génétique extra-chromosomique, par exemple les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) qui rendent inefficaces la quasi-totalité des bêta-lactamines - famille principale des antibiotiques utilisés pour la majorité des infections. Ces résistances dites « plasmidiques » sont bien souvent associées à d'autres séquences

génétiques de résistance. Ces plasmides sont souvent le support de mécanismes de résistance vis-à-vis de plusieurs familles d'antibiotiques.

4. Sélection de la résistance bactérienne

Le patrimoine génétique des bactéries est le fruit de millions d'années d'évolution, il comporte déjà des mécanismes de résistance que l'exposition aux antibiotiques révèle depuis la découverte de ces médicaments. Lorsque les bactéries sont exposées à un antibiotique, les souches résistantes à cet antibiotique survivent, se développent et remplacent les souches initiales ; il s'agit de la sélection de la résistance par les antibiotiques (World Health Organization, 2014). Ces phénomènes sont responsables d'une escalade permanente d'utilisation d'antibiotiques à spectres d'action plus large, afin de traiter des bactéries de plus en plus résistantes.

B. Epidémiologie

Le développement des résistances bactériennes est un problème de santé publique reconnu en France et à travers le monde (Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, 2015; European Union, European Centre for Disease Prevention and Control, European Union, & European Medicines Agency, 2009; Review on Antimicrobial Resistance, 2014). Les données de surveillance internationales montrent une aggravation des résistances depuis les deux dernières décennies (European Centre for Disease Prevention and Control, 2018b; World Health Organization, 2014). Cette problématique recouvre des champs très variés selon les agents pathogènes, leurs mécanismes de résistance spécifiques et les déterminants de l'émergence de la résistance (World Health Organization, 2015). Les enjeux varient également selon les zones géographiques, les conditions socio-économiques, ou encore selon le lieu de prise en charge des patients (hôpital, médecine de ville) (Carlet & Le Coz, 2015).

Même si ces situations sont hétérogènes, le développement des résistances est principalement associé à l'usage inapproprié des anti-infectieux, en médecine humaine et vétérinaire. La pression exercée par les anti-infectieux depuis leur découverte au début du XXe siècle, est responsable d'une sélection permanente des bactéries et d'une escalade de la résistance (World

Health Organization, 2014). Dans un contexte où peu de nouveaux traitements anti-infectieux sont disponibles, ce phénomène est responsable d'une élévation de la morbidité et de la mortalité, ainsi que d'un surcoût pour la société (Carlet & Le Coz, 2015). Selon les scénarios, les infections à micro-organismes résistants pourraient être responsables de 10 millions de décès par an en 2050 (O'Neill, 2016).

C. Mise en œuvre des plans d'action pour la lutte contre l'antibiorésistance

Plusieurs plans d'action internationaux, déclinés à l'échelle nationale, ont été élaborés par les sociétés savantes et les gouvernements pour faire face à la résistance bactérienne. Les axes principaux de ces plans concernent : (i) l'organisation de la surveillance épidémiologique des résistances et la compréhension du phénomène ; (ii) l'investissement dans la recherche sur de nouveaux médicaments et outils diagnostiques ; (iii) le bon usage des anti-infectieux ; (iv) l'amélioration de la prévention de la transmission des infections et (v) la communication auprès des populations pour les sensibiliser au bon usage des antibiotiques (Carlet & Le Coz, 2015; World Health Organization, 2015).

Dans ce contexte, un système de surveillance de la résistance bactérienne a été déployé au niveau mondial (World Health Organization, 2016). Ce système vise à harmoniser les outils de surveillance, comprendre et anticiper le problème de la résistance et de son émergence. Les informations fournies ont pour but de prioriser les problématiques, d'adapter les mesures d'amélioration et de pouvoir évaluer l'impact des actions menées. Le réseau de surveillance européen de la résistance bactérienne identifiait dans son rapport de 2018 (European Centre for Disease Prevention and Control, 2018b) que les problématiques principales actuelles concernent les Entérobactéries résistantes aux céphalosporines, impliquant des bactéries multi-résistantes (BMR) comme *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae* sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) comme *Klebsiella pneumoniae* sécrétrices de carbapénémases sont une préoccupation importante dans les pays du sud de l'Europe. La résistance aux carbapénèmes concerne également *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter spp.* D'autres BHRe comme les entérocoques résistants aux glycopeptides sont une préoccupation. La situation concernant le pneumocoque reste stable

avec le problème principal de la résistance aux macrolides. La régression des staphylocoques résistants à la méticilline se poursuit depuis les dernières années. Les données de surveillance en France confirment la problématique de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines. Les BHRe ne sont pas encore implantées en France mais font l'objet d'une surveillance étroite et de mesures importantes pour éviter leur diffusion dans les structures de soins (Haut Conseil de la Santé Publique, 2013).

Face au risque d'impasses thérapeutiques pour des infections courantes dues à des BMR ou des BHRe, le développement de nouveaux antibiotiques est indispensable. Après une période où peu de nouveaux antibiotiques ont été disponibles (World Health Organization, 2014), nous disposons actuellement de certains traitements permettant de traiter ces infections, comme par exemple le linezolide, le tedizolide, la daptomycine (anti bactéries à Gram positif) ou encore ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam (anti bactéries à Gram négatif). Ces nouveaux traitements apportent une réponse aux situations d'infections complexes, cependant il est nécessaire de mieux utiliser les antibiotiques habituellement disponibles.

Le bon usage des antibiotiques est donc également une priorité des plans d'actions à mener afin de limiter le cercle vicieux de l'émergence de nouvelles résistances. Ce travail de thèse s'inscrit dans l'axe du bon usage des antibiotiques et de la lutte contre l'antibiorésistance.

D. Bon usage des antibiotiques

1. Définition

Le bon usage des antibiotiques correspond à « une prescription des antibiotiques qui prend en compte l'effet recherché sur l'infection des malades traités mais aussi leurs effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité » (Haute Autorité de Santé, 2008). Cette dimension non seulement individuelle, mais également collective est propre aux traitements anti-infectieux et en particulier aux antibiotiques. Aucun autre type de médicament n'a de tels effets qui dépassent la problématique du patient lui-même.

2. Organisation des structures de soins pour le bon usage des antibiotiques

Les programmes de bon usage font appel à un ensemble de mesures coordonnées visant à former les prescripteurs, leur fournir des outils pour le choix adapté des antibiotiques et promouvoir l'action de référents en antibiothérapie pour optimiser l'utilisation des antibiotiques. Les établissements de soins français se sont structurés depuis les années 2000 avec la mise en place de référents institutionnels :

- Les commissions des anti-infectieux (CAI) dans les hôpitaux ont pour mission de mettre en œuvre les bonnes pratiques en antibiothérapie dans les services cliniques. La CAI établit la liste des antibiotiques utilisables dans l'établissement, met en place des règles de prescription et de dispensation des antibiotiques, rédige des protocoles d'antibiothérapie adaptés aux conditions locales et organise la surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes (Haute Autorité de Santé, 2008).
- Les référents en antibiothérapie sont des médecins qualifiés en antibiothérapie, membres de la CAI, dont le rôle est d'apporter un conseil en antibiothérapie auprès des praticiens de terrain. Ces référents ont également un rôle de coordination des différents acteurs du bon usage des antibiotiques.
- Les Equipes Multidisciplinaires opérationnelles en Antibiothérapie (EMA) : les derniers rapports sur le bon usage des antibiotiques proposent de renforcer la reconnaissance et la valorisation de ces équipes, constituées au minimum du référent en antibiothérapie, d'un pharmacien, d'un microbiologiste et en général d'un hygiéniste. Les EMA permettent d'appuyer l'action des référents en antibiothérapie qui ne sont en général pas suffisamment nombreux pour assurer seuls l'ensemble des missions, qui de surcroît nécessitent les compétences de ces différents acteurs (Carlet & Le Coz, 2015).
- Les Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN), composés d'un large panel de professionnels (médecins, pharmaciens, infirmiers, administratifs, ...), en lien étroit avec les équipes opérationnelles d'hygiène (EOH), ont pour but d'élaborer des protocoles de prévention des infections acquises à l'hôpital, d'assurer la surveillance de ces infections et participer au bon usage des antibiotiques.

3. Actions prioritaires

Plus récemment, le rôle des Agences Régionales de Santé (ARS) a été précisé pour la coordination des programmes de bon usage en régions, auprès de la médecine de ville, l'hôpital et les établissements médico-sociaux (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2015). Les actions prioritaires ont été redéfinies avec principalement :

- La rédaction de protocoles d'antibiothérapie de première intention, déjà réalisée dans les établissements de soins par les CAI, mais pouvant être mutualisées au niveau régional.
- La réévaluation des antibiothérapies : parmi les bonnes pratiques, la réévaluation des antibiotiques à 48-72h du début du traitement est essentielle. Elle permet d'ajuster le traitement en fonction de l'état du patient, des résultats d'examens complémentaires et notamment microbiologiques. Cette réévaluation est l'occasion de réaliser une désescalade thérapeutique et choisir un traitement efficace pour le patient, tout en limitant son impact écologique. La réévaluation des antibiotiques à 7 jours de traitement permet de limiter les antibiothérapies inutiles et d'appliquer les recommandations actuelles de raccourcissement des durées de traitement pour de nombreuses infections (Recommendation Group of the SPILF, 2017).
- L'informatisation des prescriptions : l'utilisation des systèmes d'information informatisés permet une amélioration de la qualité de la prescription et offre une opportunité d'utiliser des outils informatiques pour favoriser le bon usage des antibiotiques (Systèmes d'aide à la décision, outils d'évaluation des pratiques, ...).
- L'encadrement des prescriptions des antibiotiques considérés actuellement comme « critiques » pour le développement des résistances bactériennes : les antibiotiques considérés comme particulièrement générateurs de résistances sont les inhibiteurs de bêta-lactamases, les céphalosporines de 3^e génération (C3G), les fluoroquinolones. D'autres familles d'antibiotiques sont à réserver en dernier recours, comme les carbapénèmes, la colistine, (anti Gram négatifs), la daptomycine, le linezolid et les glycopeptides (anti Gram positifs), la tigecycline (spectre large) (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2016; WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of

Antimicrobial Resistance & World Health Organization, 2017). Ces molécules doivent donc être intégrées prioritairement dans les programmes de bon usage.

4. Mise en application des programmes de bon usage

La réalisation pratique des actions de bon usage peut prendre de multiples formes, selon les objectifs de la démarche, la problématique abordée, les moyens disponibles. Dans une revue systématique de la littérature, Davey et al. indiquaient que les interventions peuvent être de différentes natures :

- Les interventions structurelles, apportent par exemple de nouveaux tests diagnostiques, de nouvelles techniques microbiologiques ou de nouveaux outils informatiques.
- Les interventions peuvent être de nature incitative, par la mise à disposition d'informations sur les bonnes pratiques, de supports rappelant les recommandations, la restitution d'audits.
- Enfin les interventions peuvent être contraignantes, par la restriction d'accès à certains médicaments, la nécessité de justifier les traitements ou d'obtenir une validation par un référent en antibiothérapie, voire une modification des traitements directement réalisée par le référent (Davey et al., 2013).

Cette étude ne permettait pas de conclure sur la supériorité de l'efficacité d'un type d'intervention, les mesures restrictives peuvent avoir un effet plus rapide sur les prescriptions mais probablement moins durable. Il semble intéressant de les combiner avec des mesures de formation et d'incitation. Une étude menée par Wang et al. recensait les interventions de bon usage mises en place en médecine générale en France et dans 17 pays européens et d'Amérique du Nord. Les mesures sont essentiellement incitatives en France, avec la diffusion des recommandations de bonne pratique sous différents formats, l'accès à un conseil téléphonique dans certaines régions. Certaines mesures restrictives ont été relevées, limitant par exemple l'accès aux fluoroquinolones au Canada, ou dé remboursant temporairement certaines molécules au Danemark. Le Royaume Uni utilise des antibiogrammes ciblés pour certaines infections, afin de réduire le nombre d'antibiotiques proposés (Wang, Pulcini, Rabaud, Boivin, & Birgé, 2015).

A l'hôpital, plusieurs études ont montré l'impact positif d'interventions des EMA sur la réduction de consommation de certains antibiotiques (Lesprit, Duong, Girou, Hemery, & Brun-Buisson, 2009; Muller et al., 2019) et sur la meilleure adéquation des traitements lors de leur réévaluation (Ho, Lau, Balen, Naumann, & Jewesson, 2005; Thuong et al., 2000). La majorité des structures dispose de référents en antibiothérapie qui apportent des conseils à la demande des prescripteurs et réalisent des audits sur l'usage des antibiotiques. Cependant, dans une étude récente qui a évalué la mise en place des programmes de bon usage des antibiotiques dans les établissements de soins en France (Binda et al., 2019), peu d'actions régulières sont réalisées pour le suivi des antibiotiques critiques, la gestion des durées de traitements, l'évaluation du respect des recommandations ou le bon usage des outils de diagnostic. Les auteurs suggèrent le renforcement des ressources humaines pour constituer des équipes pluridisciplinaires de bon usage des antibiotiques.

Dans ce contexte où l'ampleur des actions à mener est très large et les ressources humaines restent rares, de nouveaux outils seraient nécessaires pour aider les EMA à implémenter les programmes de bon usage des antibiotiques.

Points clés :

- La lutte contre l'antibiorésistance est une priorité de santé publique
- Le bon usage des antibiotiques est un axe des plans d'actions recommandés
- Il peut être utile de développer des outils supplémentaires d'aide aux équipes pluridisciplinaires pour l'application des programmes de bon usage des antibiotiques

II. Prescriptions inappropriées de médicaments

A. Définitions

Les prescriptions inappropriées sont définies comme des prescriptions entraînant un risque significatif d'effets indésirables liés au médicament, supérieur aux bénéfices attendus, et qu'il existe des alternatives plus pertinentes (Hedna et al., 2015). Ces prescriptions inappropriées peuvent être regroupées en 3 catégories :

- la sur-utilisation (*over-use*) : il n'y a pas d'indication à utiliser le médicament prescrit
- la sous-utilisation (*under-use*) : absence de prescription d'un médicament indiqué
- le mésusage (*misuse*) : le médicament est indiqué mais son utilisation n'est pas conforme aux bonnes pratiques (par exemple : posologie, voie d'administration, durée de traitement)

Le caractère inapproprié des prescriptions médicamenteuses peut être évalué en pharmacologie clinique selon deux approches, l'une basée sur un jugement expert dit implicite, l'autre par des critères explicites (Brook, 1977; Spinewine et al., 2007).

B. Approche implicite

1. Concept

Un jugement implicite repose sur l'évaluation experte de la qualité des soins au regard de la situation du patient et des recommandations de bonnes pratiques. Plusieurs méthodes d'évaluation implicite sont disponibles comme par exemple le *Medication Appropriateness Index* (Hanlon et al., 1992).

2. Utilisation de l'approche implicite

Les critères évalués par l'approche implicite concernent généralement l'indication, la posologie, la durée de traitement, l'adéquation de la voie d'administration, la recherche d'interactions médicamenteuses ou médicament-pathologie et le coût. L'expert peut, avec ces outils, évaluer

le caractère approprié ou non de chaque aspect de la prescription, dans une approche la plus précise possible de la situation singulière du patient.

3. Evaluation de l'antibiothérapie par l'approche implicite

L'approche implicite est l'approche classiquement utilisée dans le domaine des prescriptions d'antibiotiques. Le processus de décision de l'antibiothérapie est complexe, il doit tenir compte du site infectieux considéré, des bactéries suspectées ou mises en évidence et d'un faisceau d'informations complémentaires liées au terrain, aux traitements associés, aux conditions de vie du patient. L'évaluation du caractère approprié ou non de l'antibiothérapie doit donc faire appel à des critères détaillés. Willemsen et al. proposent une échelle d'évaluation du caractère approprié ou non des antibiotiques (Willemsen et al., 2007), qui correspond aux catégories des prescriptions inappropriées (Sur-utilisation, sous-utilisation, mésusage) (Chapitre I.II.A, page 26).

Action and score	Description
Correct decision	
1.....	No AMT; no infection; no AMT needed
2.....	No AMT; infection; no AMT needed
3.....	AMT; infection; AP ^a choice; AP use
Incorrect decision	
1.....	No AMT; infection; AMT needed
2.....	AMT; no infection; no prophylaxis; no AMT needed
3.....	AMT; no infection; prophylaxis; no AMT needed
Incorrect choice	
1.....	Divergence from guideline
Incorrect use	
1.....	IA ^b dosage
2.....	IA timing
3.....	IA administration
4.....	IA duration of therapy
Missing data	
1.....	No AMT; not enough diagnostic information about infection
2.....	Infection; not enough diagnostic information if AMT is needed
3.....	AMT; not enough diagnostic information about infection
4.....	Infection; not enough information about AMT

^a AP, appropriate.
^b IA, inappropriate.

Figure 1. Echelle d'évaluation du caractère approprié ou non de l'antibiothérapie.

(Willemsen et al., 2007)

La majorité des études menées sur le bon usage des antibiotiques utilise naturellement cette approche implicite qui permet d'appréhender la complexité du patient et des déterminants de la prescription d'antibiotiques.

C. Approche explicite

1. Concept

À l'opposé, une seconde approche, dite explicite repose sur des règles prédéfinies d'analyse des données de prescription médicamenteuse et ne requièrent pas d'intervention experte. Par exemple, les critères de Beers définissent explicitement qu'une prescription d'hydroxyzine est inappropriée chez un patient âgé de plus de 75 ans (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019).

2. Utilisation de l'approche explicite

Dans le domaine de la gériatrie, les critères explicites sont largement utilisés pour l'évaluation de la qualité des prescriptions médicamenteuses. Plusieurs listes explicitent les conditions d'utilisation inappropriée de médicaments (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019; Holt, Schmiedl, & Thürmann, 2010; Laroche, Charmes, & Merle, 2007; O'Mahony et al., 2015). Ces référentiels apportent des messages de bonnes pratiques sur les erreurs de prescription à éviter et sont utilisés dans des stratégies de revue de médication chez la personne âgée hospitalisée. L'objectif de ces critères explicites est de réduire les effets indésirables liés aux médicaments, à l'échelle individuelle des patients âgés (Hill-Taylor et al., 2013, 2016).

3. Evaluation de l'antibiothérapie par l'approche explicite

L'approche explicite n'est pas utilisée pour les anti-infectieux. Ces médicaments ne figurent pas dans les listes disponibles en gériatrie et aucun référentiel dédié spécifiquement aux antibiotiques n'est disponible. L'approche explicite peut être difficile à envisager face à la complexité du processus de prescription des antibiotiques, néanmoins des situations générales

de prescriptions inappropriées d'antibiotiques pourraient être explicitées. Les critères explicites, tels que développés en gériatrie, ont pour but de limiter les effets indésirables liés aux médicaments. Au-delà de l'échelle individuelle, un effet indésirable collectif des antibiotiques est le développement de la résistance bactérienne (Chapitre I.I.D.1, page 21). Ce travail de recherche propose de développer des définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques (PPI-atb) dans une perspective collective de bon usage. La Figure 2 (page 30) schématise le scope des définitions explicites de PPI-atb de l'étude.

Les perspectives d'application des définitions explicites de PPI-atb s'orientent vers 3 axes principaux : 1) apporter des messages aux prescripteurs sur les grandes situations à éviter en antibiothérapie ; 2) utiliser ces définitions dans des outils informatiques spécifiques de détection des prescriptions inappropriées, ce qui permettrait d'apporter des informations épidémiologiques sur ces situations considérées comme inappropriées ; et 3) grâce à ces outils informatiques, dépister des prescriptions *potentiellement* inappropriées qui nécessiteraient une réévaluation experte. De tels critères explicites de PPI-atb ne pourraient pas permettre de déterminer avec certitude le caractère inapproprié d'une prescription d'antibiotiques, mais ils pourraient être utilisés comme une aide pour prioriser les patients nécessitant une intervention. L'approche explicite s'envisage donc comme complémentaire à l'approche implicite habituelle.

L'explication de ces concepts, d'une part concernant les définitions explicites et d'autre part l'utilisation de ces définitions dans une dimension collective de bon usage des antibiotiques, est un point important pour ce projet de recherche. Ces éléments ont donc été repris dans chaque chapitre afin de clarifier les objectifs de chaque étape du travail.

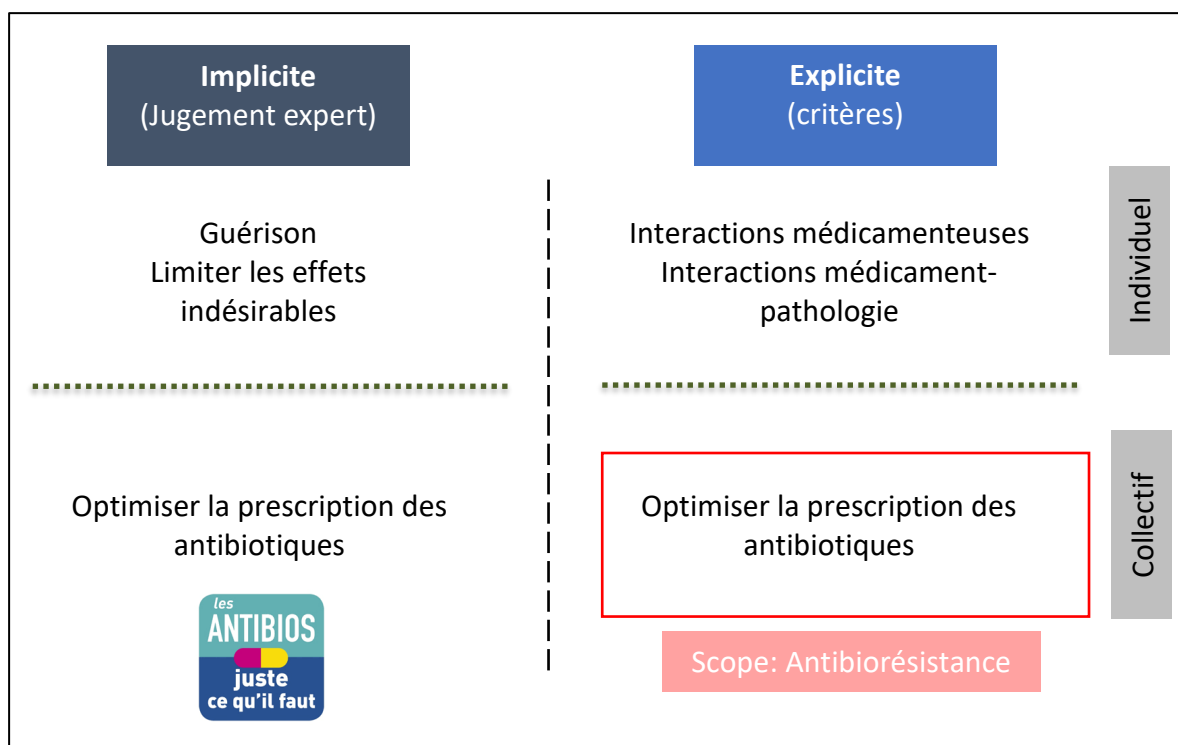


Figure 2. Scope des définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques développées dans ce travail.

Points clés :

- Les méthodes de détection des prescriptions inappropriées en pharmacie clinique font appel à deux approches : implicite et explicite
- L'évaluation des prescriptions d'antibiotiques fait classiquement appel à l'approche implicite (jugement expert)
- Il n'existe pas de liste de définition explicite de prescription inappropriée d'antibiotiques
- Des définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques pourraient apporter un intérêt dans la lutte contre l'antibiorésistance

III. Domaine d'application : les personnes âgées en milieu hospitalier

A. Définition

Plusieurs limites d'âge peuvent être retenues pour définir les personnes âgées ; 60 ans pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 65 ans pour la Haute Autorité de la Santé (HAS). L'âge de 75 ans est actuellement le plus utilisé dans les études scientifiques menées en gériatrie. Le vieillissement résulte d'un processus multifactoriel lié aux capacités innées, à l'environnement, au mode de vie, aux pathologies aiguës et chroniques. Le vieillissement est hétérogène et l'âge civil ne correspond pas toujours à l'âge physiologique des personnes.

B. Epidémiologie

Les données démographiques montrent un vieillissement de la population qui se poursuivra dans les prochaines décennies. Selon l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), les personnes de 75 ans et plus représentent actuellement près de 9% de la population Française et atteindront 15 à 18% de la population de façon durable dans les 50 prochaines années (INSEE, 2018). La Figure 3 (page 32) reprend les projections de la population par tranches d'âge. Le vieillissement de la population augmente le nombre de personnes âgées hospitalisées. Les personnes âgées sont en effet prédominantes parmi les patients hospitalisés. En 2013, les patients âgés de plus de 65 ans représentaient 37% des patients hospitalisés en court séjour médico-chirurgical (DREES, 2015).

	Population au 1 ^{er} janvier en millions	Moins de 20 ans	20 ans à 59 ans	60 ans à 64 ans	65 ans à 74 ans	75 ans ou plus
2020	67,8	24,4	49,4	6,1	10,8	9,3
2025	69,1	23,7	48,3	6,2	11,0	10,8
2030	70,3	23,0	47,4	6,2	11,2	12,2
2035	71,4	22,4	46,5	6,2	11,4	13,5
2040	72,5	22,2	46,1	5,6	11,5	14,6
2050	74,0	22,3	44,9	5,7	10,8	16,3
2060	75,2	21,7	44,9	5,5	10,7	17,2
2070	76,4	21,3	44,2	5,8	10,8	17,9

Source : Insee, scénario central des projections de population 2013-2070.

Figure 3. Projection de la population par grands groupes d'âges (INSEE, 2018).

C. Usage des antibiotiques chez le sujet âgé

Plusieurs études en France et en Europe mettent en évidence une consommation d'antibiotiques plus importante chez les patients âgés comparativement aux patients jeunes. Les enquêtes de suivi des consommations d'antibiotiques à l'hôpital confirment également que l'âge des patients hospitalisés est élevé, la médiane d'âge étant en général d'environ 65 ans (Alfandari et al., 2015; ANSM, 2012; Gauzit et al., 2015). Les consommations d'antibiotiques chez la personne âgée ont globalement augmenté ces dernières années (Palacios-Ceña et al., 2017).

Les patients âgés ont une susceptibilité accrue aux infections. De plus, la présentation clinique de nombreuses pathologies infectieuses peut classiquement être atypique et trompeuse. L'intrication avec les pathologies sous-jacentes peut également rendre le diagnostic complexe (Clifford et al., 2016; Gavazzi & Krause, 2002). Le risque d'erreur diagnostique et de mésusage des antibiotiques est illustré par Dylis et al. qui ont montré que la présence de comorbidités chez la personne âgée était associée à un écart aux recommandations de bonnes pratiques lors de la prescription d'antibiotiques. La crainte d'une évolution défavorable de ces patients fragiles

semble inciter les prescripteurs à une plus large utilisation des antibiotiques (Dylis et al., 2019). La population gériatrique, déjà connue pour le risque de prescriptions inappropriées de médicaments, est donc également exposée au risque de prescriptions inappropriées d'antibiotiques. La forte représentation des patients âgés à l'hôpital justifie une attention particulière pour cette population dans les actions de bon usage des antibiotiques.

D. Les lieux de prise en charge

Les enjeux du bon usage des antibiotiques sont différents selon les lieux de prise en charge des patients. La grande majorité des volumes de prescription d'antibiotiques est réalisée en médecine de ville. Les infections respiratoires sont en tête des motifs de prescription, avec le problème de surconsommation pour des infections virales, en particulier pour les infections des voies aériennes supérieures. Des actions sont menées pour améliorer ces prescriptions, avec la formation des médecins de ville, la mise à disposition de moyens diagnostiques comme par exemple les tests de diagnostic rapide pour les angines streptococciques, et ouvrir vers la ville les ressources de conseil en antibiothérapie.

Les établissements de long séjour et les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) présentent des problématiques spécifiques liées à l'âge élevé des patients, polypathologiques, pour lesquels les moyens diagnostiques sont souvent restreints. La surutilisation d'antibiotiques a également été décrite notamment pour le traitement de bactéries urinaires, souvent responsables de colonisations ne nécessitant pas de traitement spécifique.

L'hôpital est le site principal où ont débuté les actions de bon usage ces dernières années (Chapitre I.I.D.2, page 22). Les hôpitaux sont particulièrement concernés par les résistances bactériennes, ils en sont souvent la source. La recherche dans le domaine du bon usage des antibiotiques y est largement engagée. Pour ces raisons, nous avons fait le choix de nous concentrer pour ce travail, sur les patients âgés en milieu hospitalier.

Points clés :

- Le vieillissement de la population est responsable d'une augmentation de la représentation des patients âgés dans les structures de soins.
- Les patients âgés sont particulièrement concernés par l'usage des antibiotiques, les résistances bactériennes et le risque de prescriptions inappropriées
- Le milieu hospitalier est un secteur important pour la recherche dans la lutte contre l'antibiorésistance

IV. Objectifs

A. Objet de l'étude

Ce travail de thèse a pour but de formuler des définitions explicites de PPI-atb chez la personne âgée hospitalisée, dans une perspective collective de lutte contre l'antibiorésistance. Ces quatre aspects, développés dans les parties introductives précédentes, sont repris de manière synthétique ci-dessous. Dans chacun des chapitres II, III et IV, la présentation de la méthodologie fait référence à ces notions.

1. Définitions explicites

Le caractère inapproprié des prescriptions médicamenteuses peut être évalué en pharmacologie clinique selon deux approches, l'une basée sur un jugement expert dit implicite, l'autre par des critères explicites (Brook, 1977; Spinewine et al., 2007). Un jugement implicite repose sur l'évaluation experte de la qualité des soins au regard de la situation du patient et des recommandations de bonnes pratiques. Plusieurs méthodes d'évaluation implicite sont disponibles comme par exemple le *Medication Appropriateness Index* (Hanlon et al., 1992). À l'opposé, les critères explicites reposent sur des règles prédéfinies d'analyse des données de prescription médicamenteuse et ne requièrent pas d'intervention experte. Par exemple, les critères de Beers définissent explicitement qu'une prescription d'hydroxyzine est inappropriée chez un patient âgé de plus de 75 ans (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019).

2. Prescriptions potentiellement inappropriées

Les définitions explicites énoncent les situations considérées par les experts comme habituellement inappropriées selon la littérature ou le consensus d'experts. Appliquées à une prescription donnée, le caractère inapproprié ne peut pas être affirmé de manière certaine du fait de l'absence de jugement expert. Les définitions explicites correspondent donc à des prescriptions *potentiellement* inappropriées.

3. Chez la personne âgée hospitalisée

Les définitions explicites devaient concerner les personnes âgées (âge \geq 75 ans) en milieu hospitalier.

4. Perspective : lutte contre l'antibiorésistance

Les règles explicites de prescriptions potentiellement inappropriées visent habituellement à limiter les effets secondaires à l'échelle individuelle du patient (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019; Laroche et al., 2007; O'Mahony et al., 2015). Dans notre travail, le développement des règles explicites était volontairement conçu dans une dimension de bon usage des antibiotiques à l'échelle collective. Les définitions devaient permettre de lutter contre l'antibiorésistance. Les définitions ayant un bénéfice uniquement individuel n'étaient pas retenues.

B. Objectifs

Dans une perspective de lutte contre l'antibiorésistance, ce travail de thèse propose une approche explicite, complémentaire aux actions menées pour le bon usage des antibiotiques.

L'objectif principal est d'établir un consensus d'experts Français, de définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques, chez la personne âgée hospitalisée.

L'élaboration du consensus nécessite 3 étapes principales : (i) premièrement la réalisation d'une revue systématique de la littérature à la recherche de définitions explicites existantes ; (ii) deuxièmement, la réalisation d'une étude qualitative nationale pour la formulation de nouvelles définitions explicites de PPI-atb ; (iii) troisièmement, la réalisation d'une enquête Delphi permettant de retenir les définitions explicites consensuelles pour leur utilisation dans des programmes de bon usage des antibiotiques. La Figure 4 (page 37) schématise ces étapes méthodologiques.

Le manuscrit de la Thèse présente l'adaptation française de la publication de la revue systématique de la littérature (Chapitre II), l'article soumis pour publication concernant l'étude qualitative (Chapitre III), le protocole d'étude de l'enquête Delphi (Chapitre IV), les perspectives et les conclusions du travail (Chapitre V et Chapitre VI).

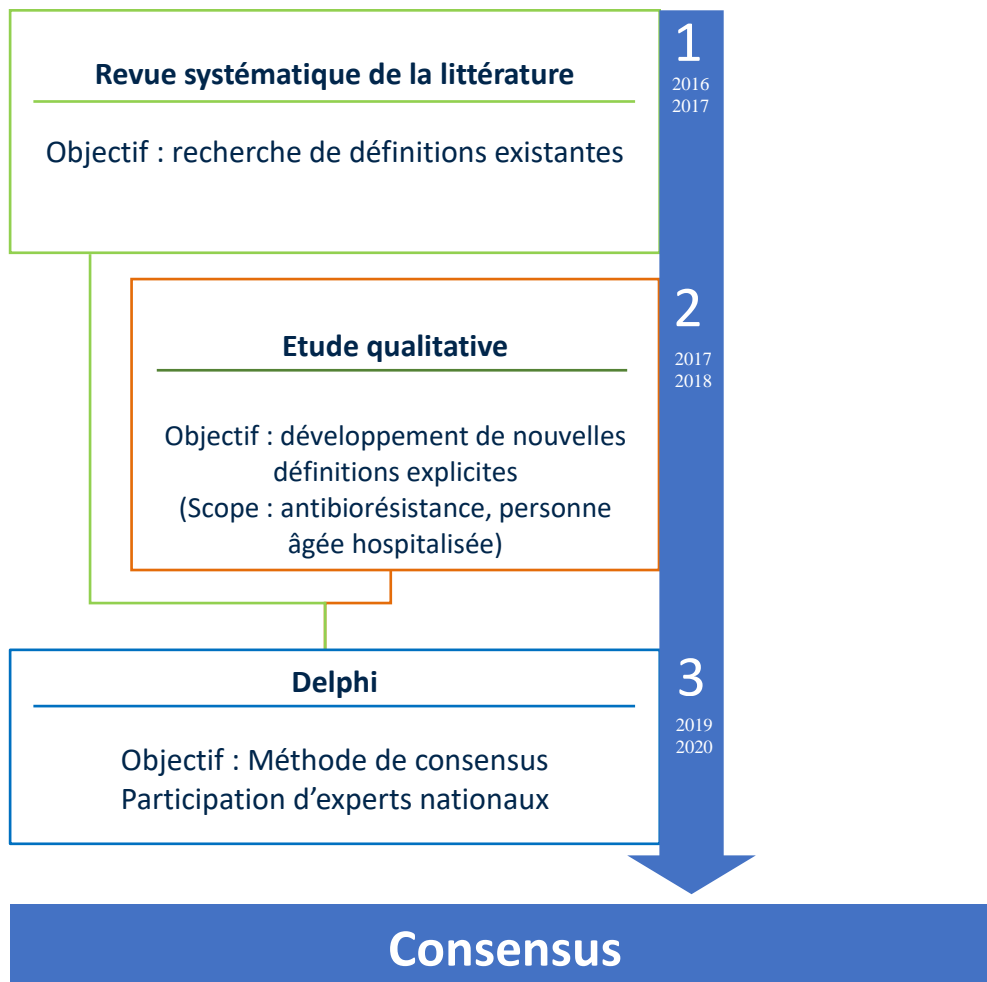


Figure 4. Etapes méthodologiques du travail de recherche (L'étape 2 a été réalisée en collaboration avec le GInGer).

Chapitre II.

Définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques chez la personne âgée.

Revue systématique de la littérature

I. Introduction

L'utilisation inappropriée d'antibiotiques peut correspondre à une sous-utilisation ou sur-utilisation d'antibiotiques, un mauvais choix de molécule ou des modalités d'utilisation incorrectes (posologies, voie d'administration, durée du traitement, etc.) (Willemsen et al., 2007). Ces situations sont associées à l'émergence de résistances bactériennes en milieu hospitalier et en soins primaires, ainsi qu'à une augmentation de la morbidité, de la mortalité et des coûts de santé (Willemsen et al., 2007; European Centre for Disease Prevention and Control, 2018b; European Union et al., 2009).

Le bon usage des antibiotiques est habituellement évalué au regard du respect des recommandations de bonnes pratiques ou de l'adéquation aux résultats microbiologiques. Cette approche est dite implicite car elle requiert une évaluation experte de la prescription (par une équipe de gestion du bon usage des antibiotiques par exemple). L'approche implicite a montré son efficacité (C. Pulcini, Botelho-Nevers, Dyar, & Harbarth, 2014; Akpan, Ahmad, Shebl, & Ashiru-Oredope, 2016), cependant les niveaux de consommation d'antibiotiques restent élevés à travers le monde (Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, 2015; European Centre for Disease Prevention and Control, 2018a).

L'utilisation de définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) d'antibiotiques (PPI-atb) pourrait être utile dans ce contexte. Cette approche dite explicite est rarement utilisée pour les traitements anti-infectieux, cependant elle l'est fréquemment dans d'autres domaines médicaux comme en gériatrie. Plusieurs référentiels fournissent des définitions explicites de PPI de médicaments chez la personne âgée (critères de Beers, STOPP/START, PRISCUS, liste de Laroche) (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019; Holt et al., 2010; Laroche et al., 2007; O'Mahony et al., 2015). Ces définitions explicites (i) apportent des messages de formation pour les prescripteurs, (ii) permettent la détection automatisée de ces PPI dans les systèmes d'information médicaux, (iii) peuvent être implémentées dans des systèmes informatiques d'aide à la décision, et (iv) peuvent apporter des données de santé publique (Beuscart et al., 2017; Guaraldo, Cano, Damasceno, & Rozenfeld, 2011; Hamilton, Gallagher, & O'Mahony, 2009).

Les personnes âgées sont plus vulnérables que les patients jeunes et sont particulièrement à risque d'infections et par conséquent ont une plus forte consommation d'antibiotiques (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2014; Gavazzi, Herrmann, & Krause, 2004; Hicks, Taylor, & Hunkler, 2013; Mor et al., 2015). De plus, le diagnostic d'infection bactérienne chez les patients âgés peut être compliqué par des présentations cliniques atypiques (chutes, syndromes confusionnels, altération fonctionnelle), aboutissant à une surconsommation d'antibiotiques dans des contextes de colonisation bactérienne ou des pathologies non infectieuses (Gavazzi & Krause, 2002). Les personnes âgées sont donc exposées à un haut risque de PPI-atb. A notre connaissance, il n'existe pas de liste validée de définitions explicites de PPI-atb.

L'objectif de cette revue systématique de la littérature était de compiler les définitions explicites de PPI-atb utilisées dans des études chez la personne âgée. Ces définitions pourraient servir au développement d'un consensus d'experts sur ce sujet.

II. Méthode

A. Stratégie de recherche

Cette étude a suivi les recommandations de bonnes pratiques de présentation des revues systématiques de la littérature définies par les *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement* (PRISMA) (Shamseer et al., 2015). Nous avons interrogé les bases de données de littérature scientifique Pubmed-MEDLINE®, Scopus® et Web of Science™, à la recherche des articles publiés en langue Anglaise entre Janvier 2000 et Octobre 2015. Les études publiées avant 2000 n'étaient pas recherchées car la majorité des recommandations de bon usage des antibiotiques ont été publiées après cette date. Nous avons utilisé la combinaison de trois groupes de mots-clés : « prescriptions potentiellement inappropriées » ET « antibiotiques » ET « personnes âgées ». Pour chaque groupe, nous avons utilisé les termes de référence fournis par la base *Medical Subject Headings* (MeSH) et d'autres synonymes : 30 termes anglophones pour « prescriptions potentiellement inappropriées » (Santos, Silva, Alves-Conceição, Antonioli, & Lyra, 2015); 4 termes pour « traitement antibiotique » ; 5 termes pour « personnes âgées »

(Annexe 1, page 123). La combinaison de l'ensemble de ces mots-clés a généré 600 requêtes distinctes.

B. Critère principal de sélection des études : implicite versus explicite

Le critère d'inclusion principal était la présence d'une définition explicite de PPI-atb chez la personne âgée. La notion de définition explicite est détaillée dans le Chapitre I.IV.A.1 (page 35).

Les définitions de PPI-atb étaient considérées comme implicites si elles correspondaient à une évaluation : (i) du respect de recommandations de bonnes pratiques (nécessitant l'évaluation clinique du patient et la comparaison aux recommandations) ; (ii) de l'adéquation de dosages plasmatiques (ce qui nécessite une interprétation des concentrations minimales inhibitrices au regard du site infectieux, du poids, de la fonction rénale ou du volume de distribution) ; et (iii) de l'adéquation à la documentation microbiologique individuelle. Pour illustrer le point (iii), Boel et al. ont évalué l'adéquation de l'antibiothérapie dans les bactériémies. Cette étude considérait le traitement antibiotique comme inapproprié si la bactérie identifiée était résistante aux antibiotiques utilisés (Boel, Sjøgaard, Andreasen, Jarløv, & Arpi, 2015).

Les définitions de PPI-atb étaient considérées comme explicites si elles étaient basées sur les données de diagnostic et/ou de prescription, sans avoir besoin d'évaluation experte supplémentaire. Par exemple, les fluoroquinolones sont potentiellement inappropriées pour le traitement de première ligne d'une cystite (Willems, Denckens, Philips, Henriquez, & Remmen, 2012).

C. Sélection des études

Un comité de lecture a été constitué, composé par Nicolas Baclet (NB), Jean-Baptiste Beuscart (JBB), Laurie Ferret (LF) et Serge Alfandari (SA). Les articles originaux ont été inclus en deux temps. Premièrement, les articles étaient sélectionnés par deux lecteurs indépendants (NB, JBB ou LF), sur le titre et le résumé. A ce stade, les critères d'exclusion étaient : report de cas ; études concernant la pédiatrie ou les femmes enceintes ; études ne traitant pas d'antibiothérapie ;

études ne traitant pas des PPI ; études basées sur les données microbiologiques ou biologiques (par exemple les études sur les dosages de vancomycine) ; et études sur la prophylaxie chirurgicale.

Deuxièmement, les études sélectionnées ont été évaluées par un lecteur (NB), à la recherche de définitions explicites de PPI-atb. L'outil de recherche de mots-clés du lecteur de fichiers PDF a été utilisé pour détecter les termes : « avoid* » (couvrant les termes « avoid », « avoiding », « avoidance », etc.) et « appropriat* » (couvrant les termes « inappropriate », « appropriate », « inappropriateness », « appropriateness », etc.). Le texte intégral des articles était lu si aucune définition explicite n'était détectée par la recherche de mots-clés dans le texte. A ce stade, les critères d'exclusion étaient : (i) l'absence de définition explicite de PPI-atb, et (ii) la présence d'une définition implicite de PPI-atb.

D. Extraction des données

Tout le verbatim correspondant à une définition explicite a été extrait. Le verbatim a été étudié par deux lecteurs indépendants (NB et SA). Chacun des éléments similaires a été regroupé permettant la formulation d'une définition explicite de PPI-atb. Les deux lecteurs ont ensuite comparé leurs propositions et discuté les désaccords, un troisième lecteur a été appelé pour résoudre les derniers désaccords si nécessaire.

E. Classification des définitions explicites de PPI-atb

Les définitions explicites de PPI-atb ont ensuite été classées par deux lecteurs indépendants (NB et SA) selon les domaines de pathologies infectieuses. Ces domaines concernaient les sites infectieux, les micro-organismes, les modalités d'utilisation des antibiotiques, par analogie aux catégories utilisées par la Société Américaine de pathologies infectieuses pour ses recommandations de bonnes pratiques.

III. Résultats

A. Sélection des études

Les 600 requêtes ont permis d'identifier 4270 articles uniques (Figure 5, page 46). Le processus de sélection a retenu 93 études mentionnant au moins une définition explicite de PPI-atb. La liste des articles relevés dans la revue systématique de la littérature est présentée en Annexe 2 (page 125) pour des raisons de lisibilité du manuscrit et des tableaux.

B. Classification des définitions explicites de PPI-atb

Un total de 160 éléments de verbatim correspondant à des définitions explicites de PPI-atb a été extrait (Annexe 2, page 125). Soixante-deux définitions explicites de PPI-atb ont été formulées et classées en 19 domaines (Tableau 1, page 48).

Près de la moitié des définitions étaient classées dans 3 domaines : infections des voies respiratoires hautes (n=11 ; 17,7%), infections des voies respiratoires basses (n=8 ; 12,9%), et les interactions médicamenteuses (n=11 ; 17,7%). Chacun de ces domaines était couvert par un grand nombre d'études (entre 12,9% et 40,9% des articles relevés dans notre travail). Le domaine des infections génito-urinaires n'incluait que 3 définitions, mais également couvertes par plusieurs études (n=18 ; 19,4%). Les 15 autres domaines comprenaient entre une et quatre définitions, avec moins de 5% des articles relevés.

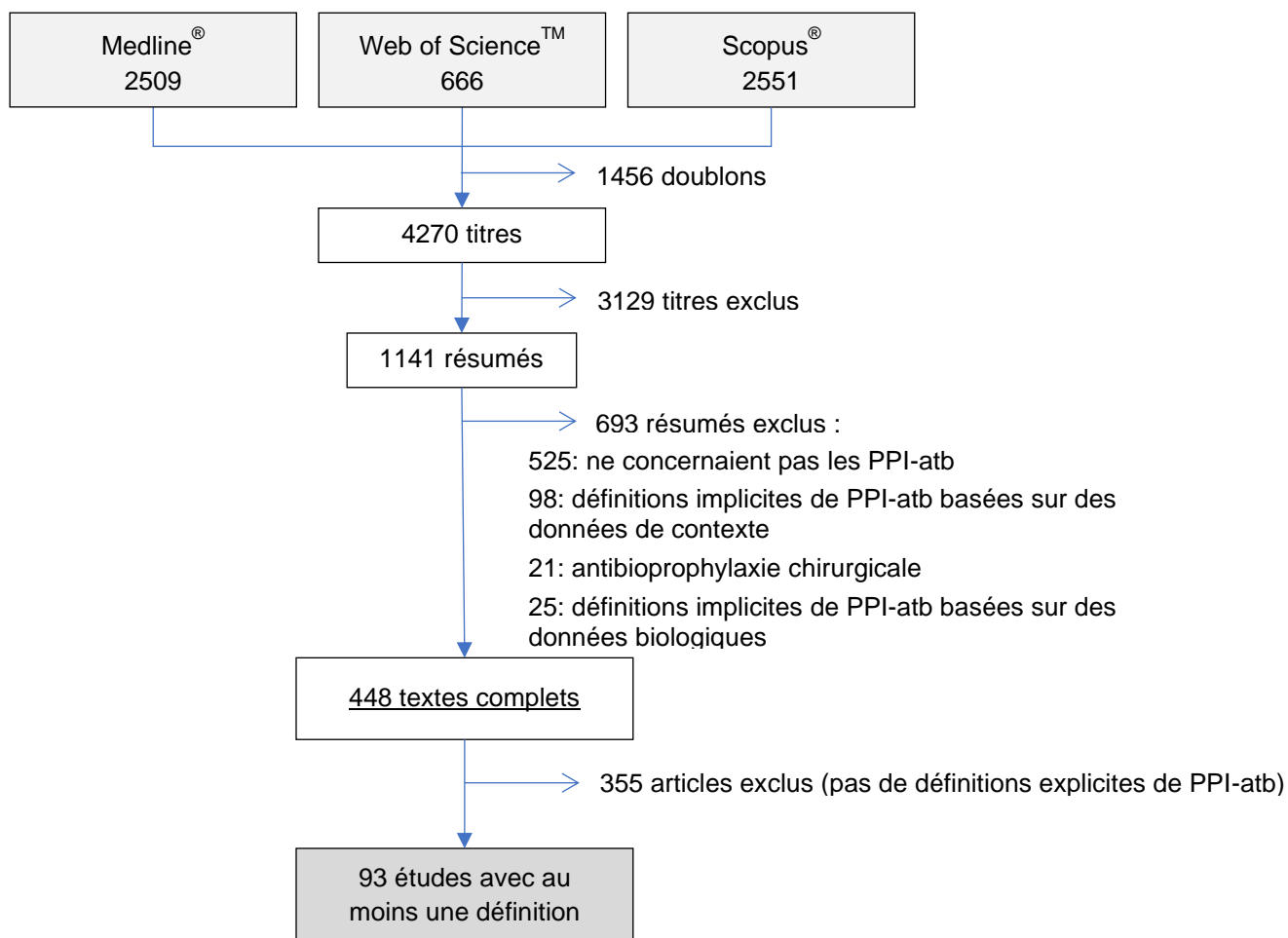


Figure 5. Diagramme de sélection des articles (revue systématique de la littérature).

C. Définitions explicites de PPI-atb

Les définitions classées par domaines et sous-domaines sont détaillées dans le Tableau 2 (page 49). Une liste simplifiée, classée par type de caractère inapproprié est disponible en Annexe 3 (page 149). Parmi les 62 définitions identifiées, 19 (30,6%) proviennent d'études dédiées spécifiquement à la personne âgée. Trente-six (58,1%) définitions provenaient d'études s'intéressant aux personnes jeunes ou âgées. Près de 75% des définitions (n=46) n'étaient mentionnées que dans un seul article, illustrant le manque de consensus. Seules 5 définitions (5,3%) étaient issues de plus de 5 éléments de verbatim ; définitions qui concernaient les infections virales des voies respiratoires (définition #1, #3, #6 et #12) et la colonisation des voies urinaires (définition #20). Seules 3 définitions concernaient les antibiotiques considérés comme

critiques pour le développement des résistances bactériennes, comme les céphalosporines de troisième génération (C3G) et les fluoroquinolones (définitions #18, #19 et #21).

Pour une même définition, les différents éléments de verbatim étaient en général assez similaires (Annexe 2, page 125). Le verbatim pouvait cependant varier dans son degré de précision. Par exemple pour la définition #3, le diagnostic de grippe pouvait être défini de façon générale (grippe, grippe saisonnière, grippe suspectée ou prouvée sans signe de surinfection) ou de façon plus précise avec les codes CIM-10. Pour la définition #6, l'angine bactérienne pouvait être définie de façon générale (angine non streptococcique) ou plus précisément en suggérant la prise en compte des résultats de tests de diagnostic rapides.

Tableau 1. Nombre de définitions, de verbatim et d'articles par domaine de pathologies infectieuses (revue systématique de la littérature)

Classes	Domaines	Définitions n=62		Verbatim n=160		Articles n=93	
		n	%	n	%	n*	%**
Sites infectieux		33	53.3	123	76.9	68	73.1
	Voies aériennes supérieures	11	17.7	55	34.4	38	40.9
	Voies aériennes inférieures	8	12.9	35	21.9	29	31.2
	Génito-urinaire	3	4.9	22	13.8	18	19.4
	Peau et parties molles	4	6.5	4	2.5	2	2.1
	Gastro-intestinal	3	4.9	3	1.9	3	3.2
	Soins dentaires	2	3.2	2	1.2	2	2.1
	Ostéo-articulaire	1	1.6	1	0.6	1	1.1
	Bactériémies	1	1.6	1	0.6	1	1.1
Modalités d'utilisation des antibiotiques		18	29	23	14.4	19	20.4
	Interactions médicamenteuses	11	17.7	14	8.8	12	12.9
	Interactions médicament-pathologie	3	4.9	5	3.2	4	4.3
	Voie d'administration	2	3.2	2	1.2	2	2.1
	Durée de traitement	1	1.6	1	0.6	1	1.1
	Posologie	1	1.6	1	0.6	1	1.1
Micro-organismes		11	17.7	14	8.7	10	10.1
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	4	6.5	5	3.2	2	2.1
	Virus	1	1.6	3	1.9	3	3.2
	<i>Treponema pallidum</i>	2	3.2	2	1.2	1	1.1
	<i>Clostridium difficile</i>	2	3.2	2	1.2	2	2.1
	<i>Helicobacter pylori</i>	1	1.6	1	0.6	1	1.1
	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	1	1.6	1	0.6	1	1.1

* Nombre de citations ; ** proportion sur le total de 93 études.

Tableau 2. Classification des définitions explicites de PPI-atb (revue systématique de la littérature)

Les définitions sont présentées en Français. La traduction des définitions de l'anglais vers le français a fait l'objet d'une étape de validation par double traduction indépendante, détaillée dans le Chapitre IV.II.C.2 (page 81).

Les références des articles sont numérotées pour plus de lisibilité. Les références correspondant aux numéros présents dans ce tableau sont disponibles en Annexe 2 (page 125). Par ailleurs, l'Annexe 2 fournit l'intégralité des définitions en anglais et l'ensemble du verbatim anglais issu des articles (page 125).

Domaines	Sous-domaines	Définitions explicites de PPI-atb	Références	Verbatim par définition
Voies aériennes supérieures	Infections non spécifiques	1. prescrire des antibiotiques pour une rhino-pharyngite (rhume), une laryngite ou une trachéite	(1–29)*	29
		2. prescrire de la doxycycline pour une rhino-pharyngite	(9)	1
		3. prescrire des antibiotiques pour une grippe, sauf fièvre élevée, toux grave ou abcès pulmonaire	(2,4,8,10,15,20,22,25,28,30,31)*	11
	Sinusite	4. prescrire des antibiotiques pour une sinusite, sans fièvre et évoluant depuis moins de 5 jours	(32,33)	2
		5. prescrire de la doxycycline pour une sinusite aigue	(9)	1
	Angine	6. prescrire des antibiotiques pour une angine virale	(8–10,33,34)	5
		7. prescrire de la doxycycline pour une angine	(9)	1
		8. prescrire d'autres traitement que l'amoxicilline et/ou de la pénicilline V pour une angine	(35)	1
	Otite	9. prescrire des antibiotiques pour une otite externe sans extension hors du conduit auditif ou sans terrain à risque	(33,36)	2
		10. prescrire de l'érythromycine en probabiliste pour une otite moyenne aigue	(37)	1
		11. prescrire du triméthoprime-sulfamethoxazole en probabiliste pour une otite moyenne aigue	(37)	1
Voies aériennes inférieures	Bronchite	12. prescrire des antibiotiques pour une bronchite	(2–8,10–15,17–20,22,25,28,29,38–41)*	25

Domaines	Sous-domaines	Définitions explicites de PPI-atb	Références	Verbatim par définition
	EABC	13. prescrire des antibiotiques en prévention des EABC	(42)	1
	Pneumonie	14. prescrire des antibiotiques pour une pneumonie ou une pleurésie virale	(4,20,25)	4
		15. prescrire des antibiotiques pour des infiltrats radiologiques pulmonaires sans signe clinique d'infection pulmonaire	(22)*	1
		16. prescrire des antibiotiques pour des symptômes respiratoires chez le patient en fin de vie avec des troubles cognitifs sévères	(22)*	1
		17. prescrire une monothérapie par une des molécules suivantes pour une pneumonie aiguë communautaire : cefaclor, ceftriaxone, cloxacilline, minocycline, tétracycline, vancomycine, sulphaméthoxazole, sulphasalazine, triméthoprime, nitrofurantoïne, ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine, métronidazole, gentamicine, tobramycine, clindamycine	(43)*	1
		18. prescrire de la ciprofloxacine pour une pneumonie sans signes de gravité en ambulatoire	(44)*	1
		19. prescrire une C3G en première intention pour une pneumonie aiguë communautaire, sans comorbidité ou <65ans	(45)	1
Voies urinaires	colonisation	20. prescrire des antibiotiques pour une colonisation urinaire, avec ou sans sonde vésicale (sauf chirurgie des voies urinaires et chez la femme enceinte), quel que soit le pathogène identifié	(22,24,46–59)*	18
		21. prescrire une fluoroquinolone en première intention pour une cystite	(57,60)*	2
		22. prescrire les antibiotiques suivants en première intention pour une cystite : amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, fosfomycine, azithromycine, cefadroxil, cefuroxime, doxycycline, itraconazole, fluconazole	(57,60)*	2
Peau et parties molles		23. prescrire des antibiotiques pour une plaie sans signe d'infection ou d'ostéite	(22)*	1
		24. prescrire des antibiotiques pour un abcès localisé < 5 cm sans dermo-hypodermite associée	(22)*	1
		25. prescrire des antibiotiques pour une escarre chez un patient en fin de vie	(22)*	1
		26. prescrire de la Ceftriaxone en probabiliste pour une infection de la peau et des tissus mous chez un patient immunocompétent	(61)	1

Domaines	Sous-domaines	Définitions explicites de PPI-atb	Références	Verbatim par définition
Gastro-intestinal		27. prescrire des antibiotiques en probabiliste de manière systématique pour une diarrhée infectieuse	(62)	1
		28. prescrire des antibiotiques pour des vomissements ou des diarrhées aiguës, en l'absence de coproculture positive à <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> ou recherche positive de toxine de <i>Clostridium difficile</i>	(22)*	1
		29. prescrire des antibiotiques qui ne couvrent pas les bactéries suivantes dans les infections intra-abdominales secondaires : bacilles à gram négatif aérobies, anaérobies, ou producteurs de bêta-lactamase	(63)	1
Soins dentaires		30. prescrire des antibiotiques pour une douleur dentaire, hors œdème du visage, adénopathie, limitation de l'ouverture de la bouche, fièvre, troubles de déglutition ou gingivite ulcéro-nécrotique	(64)	1
		31. prescrire des antibiotiques en première intention pour une pulpite dentaire	(65)	1
Ostéo-articulaire		32. prescrire de la Ceftriaxone en probabiliste pour une ostéomyélite chez le patient immunocompétent	(61)	1
Bactériémies		33. prescrire des antibiotiques plus de 24h après la réalisation d'hémocultures	(66)*	1
Interactions médicamenteuses	Macrolides	34. Clarithromycine + digoxine	(67)*	1
		35. Erythromycine ou clarithromycine + statine	(68,69)*	2
		36. Erythromycine ou clarithromycine + inhibiteur calcique	(70)*	1
		37. Telithromycine + cisapride	(71)	1
		38. Telithromycine + pimozone	(71)	1
	Fluoro-quinolones	39. Moxifloxacin + sotalol	(72)	1
	Sulphonamides	40. Triméthoprime-sulfaméthoxazole + spironolactone	(73,74)*	2
		41. Triméthoprime-sulfaméthoxazole + IEC ou ARA2	(75,76)*	2
42. Sulfaméthoxazole + warfarine		(77)	1	
43. Sulphonamide + glyburide		(67)*	1	
Imidazolés	44. Métronidazole + 5-fluoro-uracil et ses prodrogues (capecitabine, doxifluridine, uracil/tegafur)	(78)*	1	

Domaines	Sous-domaines	Définitions explicites de PPI-atb	Références	Verbatim par définition
Interactions médicaments - pathologie	Nitrofurantoïne	45. prescrire de la nitrofurantoïne en traitement prolongé ; chez les patients >65 ans avec clairance de la créatinine <60 ml/min	(79–81)*	3
	Macrolides	46. Clarithromycine + diabète	(68)*	1
	Fluoroquinolones	47. Fluoroquinolones + diabète	(68)*	1
Voie d'administration		48. prescrire de la ciprofloxacine par voie intra-veineuse plus de 48h si les critères suivants sont remplis: - nécessité de poursuivre le traitement - patient stable - patient capable de prendre le traitement per os - absence de facteur limitant la biodisponibilité per os (interactions médicamenteuses, anomalies gastro-intestinales)	(82)	1
		49. prescrire des antibiotiques par voie intra-veineuse si le patient remplit les critères d'utilisation per os : - voie orale possible et non contre-indiquée - sepsis contrôlé - pas d'indication spécifique d'administration intra-veineuse (méningite, endocardite, immunodépression, infection ostéo-articulaire, abcès profond, mucoviscidose) - formulation de l'antibiotique disponible pour la voie orale	(83)	1
Durées		50. prescrire le traitement antibiotique plus de 7 jours chez un patient hospitalisé pour une pneumonie non grave, excepté pour une pneumonie documentée à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(44)*	1
Posologie		51. prescrire de la gentamicine à une posologie ≤10% de la dose recommandée	(84)	1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		52. prescrire de la Ciprofloxacine pour une urétrite gonococcique masculine non compliquée	(85)	1
		53. prescrire de l'amoxicilline pour une urétrite gonococcique masculine non compliquée	(85,86)	2
		54. prescrire de l'azithromycine pour une urétrite gonococcique masculine non compliquée	(86)	1
		55. prescrire de la doxycycline pour une urétrite gonococcique masculine non compliquée	(86)	1

Domaines	Sous-domaines	Définitions explicites de PPI-atb	Références	Verbatim par définition
Infections virales		56. prescrire des antibiotiques pour une infection virale	(87–89)	3
	<i>Treponema pallidum</i>	57. prescrire de l’azithromycine pour une syphilis tardive 58. prescrire de la ciprofloxacine pour une syphilis tardive	(86) (86)	1 1
	<i>Clostridium difficile</i>	59. prescrire du métronidazole plutôt que de la Vancomycine pour une infection grave à <i>Clostridium difficile</i> 60. prescrire des antibiotiques en probabiliste pour une infection à <i>Clostridium difficile</i> sans signe de gravité, hors suspicion de récurrence chez un patient ayant présenté une infection à <i>Clostridium difficile</i> dans les 2 semaines précédentes	(90) (91)	1 1
	<i>Helicobacter pylori</i>	61. prescrire l’association Amoxicilline/acide clavulanique et tétracycline pour l’éradication d’ <i>Helicobacter pylori</i>	(92)	1
	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	62. prescrire une fluoroquinolone pour une forme sévère de typhus des broussailles	(93)	1

* Au moins une étude citée dans les références concernait spécifiquement les personnes âgées.

EABC : Exacerbation Aiguë de Bronchite Chronique ; IEC : Inhibiteur de l’Enzyme de Conversion ; ARA2: Antagonistes du système Rénine-Angiotensine 2.

IV. Discussion

Nous avons relevé de façon systématique les définitions explicites de PPI-atb publiées dans la littérature scientifique. Notre revue de littérature a montré qu'il n'y a pas de consensus sur cette thématique, avec une variabilité des domaines abordés et des degrés de précision des définitions. Les définitions couvraient principalement des situations bien connues d'usage inapproprié des antibiotiques, comme la surconsommation dans des infections non bactériennes ou des situations de colonisation. En revanche, certains aspects des priorités de santé publique ont été moins abordés, notamment en ce qui concerne les antibiotiques considérés comme critiques (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2016; WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance & World Health Organization, 2017). De plus, beaucoup de définitions provenaient d'une seule étude. Nos résultats soulignent la nécessité de développer un consensus d'experts sur des définitions explicites de PPI-atb, qui pourrait représenter un nouvel outil complémentaire de lutte contre l'antibiorésistance.

A. Une approche innovante pour le bon usage des antibiotiques

La plupart des stratégies de réduction des prescriptions inappropriées d'antibiotiques reposent sur des définitions implicites de bon usage fournies par les recommandations de bonnes pratiques. De nombreuses recommandations basées sur les preuves scientifiques sont disponibles à travers le monde. Nos résultats montrent qu'il n'existe pas de recommandation de ce type définissant explicitement les situations de prescriptions inappropriées d'antibiotiques. Les définitions explicites de PPI-atb pourraient fournir des messages de formation aux prescripteurs, ouvrir des perspectives pour l'analyse de bases de données médicales. De tels outils permettraient la détection des situations potentiellement inappropriées et fournir des données de santé publique utiles aux actions de réduction de l'usage inapproprié des antibiotiques. Des études menées en gériatrie ont montré l'intérêt de l'utilisation des critères explicites de PPI (i) pour l'amélioration de la qualité des prescriptions médicamenteuses et (ii) pour l'estimation de la prévalence des PPI dans plusieurs pays (Hill-Taylor et al., 2013, 2016).

B. Le chevauchement entre approche implicite et explicite

Les approches implicites et explicites sont complémentaires. L'utilisation de définitions explicites de PPI-atb peut s'envisager pour dépister des situations considérées comme *potentiellement* inappropriées. Ces définitions explicites peuvent donner des informations générales qui doivent être validées par une approche implicite et l'évaluation experte. Par exemple, la détection de prescriptions *potentiellement* inappropriées d'antibiotiques dans le système informatisé d'un hôpital, pourrait aider les équipes de bon usage des anti-infectieux à identifier les patients dont la prescription doit être réévaluée.

Par nature, les définitions explicites sont générales et ne peuvent pas tenir compte de toute la complexité de la décision liée à la prescription des antibiotiques, ce qui pourrait représenter une limite à leur utilisation. L'approche explicite, ne peut s'imaginer seule pour l'usage des antibiotiques, et nécessite donc une évaluation experte complémentaire pour évaluer la situation clinique précise du patient, les résultats biologiques et microbiologiques.

Le degré de précision dans la formulation des définitions est un paramètre important pour la qualité de détection des situations inappropriées. Même si le caractère inapproprié de certaines prescriptions semblait clair dans nos résultats, les définitions étaient souvent trop vagues. Par exemple, seulement un élément de verbatim pour la définition #6 (il est potentiellement inapproprié de prescrire un antibiotique pour une angine virale) incluait la notion de vérification de la présence d'une bactérie (Clifton, Raghavan, Birkin, & Jones, 2009). Nos résultats montrent la nécessité d'obtenir un consensus sur des définitions explicites utilisables dans la pratique.

C. Vers un consensus d'experts

Notre revue systématique de la littérature représente une base de réflexion pour la constitution d'une nouvelle liste de définitions explicites de PPI-atb. Les étapes ultérieures incluront le développement de nouvelles définitions spécifiquement adaptées à la lutte contre l'antibiorésistance. Nos résultats montrent en effet que peu d'études ont utilisé des définitions explicites de PPI-atb pour les antibiotiques considérés comme critiques. Goffinet et al.

considèrent que les C3G sont inappropriées pour le traitement de première ligne d'une pneumonie communautaire chez un patient sans comorbidité (Goffinet et al., 2014) (définition #19). La définition #21 considère que les fluoroquinolones sont inappropriées pour le traitement de première ligne d'une cystite (Adis Medical Writers, 2014; Willems et al., 2012). Le faible nombre de définitions relevées dans notre étude, mentionnant ces antibiotiques, est insuffisant au regard de leur implication dans l'émergence des résistances bactériennes (Review on Antimicrobial Resistance, 2014; WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance & World Health Organization, 2017).

Nous proposons donc de poursuivre la réflexion et d'aboutir à une liste de définitions explicites de PPI-atb grâce à un consensus d'experts. Premièrement, une enquête qualitative pourrait être menée par des entretiens collectifs (avec des spécialistes en maladies infectieuses, des gériatres, des médecins généralistes ou encore des pharmaciens hospitaliers), dans le but de développer de nouvelles définitions explicites spécifiquement adaptées à la personne âgée et répondant aux enjeux actuels de santé publique. Deuxièmement, un consensus pourrait être obtenu grâce à une enquête Delphi. Nous proposons de développer initialement ces définitions dans le cadre spécifique de la personne âgée hospitalisée. D'autres définitions pourraient ensuite être déclinées pour d'autres populations spécifiques ou d'autres cadres, comme les soins primaires ou encore les unités de long séjour.

D. Limites de l'étude

Cette revue de littérature a certaines limites. Nous avons limité notre recherche aux bases de données Pubmed-MEDLINE®, Scopus® et Web of Science™. Les mots-clés utilisés pour interroger ces bases de données ont été choisis grâce à des publications récentes dans le domaine des PPI, cependant d'autres définitions explicites ont pu être omises par notre processus de sélection. La période considérée pour la revue de littérature se terminait en Octobre 2015, d'autres définitions ont pu être publiées depuis. Néanmoins, aucune recommandation ou consensus sur ce sujet n'a été publié depuis cette date. De plus, il semble peu probable que de nouvelles définitions impactent nos conclusions principales. Plus de la moitié des définitions explicites identifiées provenaient d'études qui n'étaient pas restreintes à la population âgée. La compilation des

définitions n'est pas spécifique à la personne âgée mais incluait une forte proportion de patients âgés. Les définitions peuvent légitimement être appliquées à cette population, particulièrement concernée par les prescriptions d'antibiotiques (Hicks et al., 2013; Mor et al., 2015).

V. Conclusion

Notre revue systématique de la littérature a identifié 62 définitions explicites de PPI-atb, dont la majorité était issue d'une seule publication. Les définitions variaient dans leur degré de précision. Dans la perspective de pouvoir détecter les PPI-atb et fournir un nouvel outil dans la lutte contre l'antibiorésistance, nous proposons d'aboutir à un consensus d'experts sur des définitions explicites de PPI-atb.

Chapitre III.

Prescriptions potentiellement inappropriées
d'antibiotiques chez la personne âgée hospitalisée.

Propositions de définitions explicites par
une étude qualitative nationale

I. Introduction

Le développement des bactéries résistantes aux antibiotiques constitue un problème majeur de santé publique et des estimations récentes placent ces micro-organismes comme première cause de mortalité en 2050 (O'Neill, 2016). Une des principales sources de résistance bactérienne est l'utilisation inappropriée d'antibiotiques (European Centre for Disease Prevention and Control, 2018b; World Health Organization, 2014). Plusieurs plans d'action nationaux et internationaux ont donc été élaborés pour réduire les prescriptions inappropriées et lutter contre l'antibiorésistance (Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, 2015; European Centre for Disease Prevention and Control, 2018a; European Union et al., 2009). Dans ces plans d'action, l'évaluation du caractère approprié ou non des prescriptions d'antibiotiques repose habituellement sur un jugement expert, qui évalue les besoins du patient au regard de son contexte et des recommandations de bonnes pratiques. Ces évaluations expertes correspondent à une approche dite implicite. Les personnes âgées sont particulièrement concernées par les infections bactériennes et sont exposées aux prescriptions inappropriées de médicaments (Gavazzi et al., 2004; Gavazzi & Krause, 2002; Mor et al., 2015). Chez la personne âgée, une approche complémentaire dite explicite est utilisée pour définir des situations de Prescriptions Potentiellement Inappropriées (PPI) de médicaments (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019; O'Mahony et al., 2015; Laroche et al., 2007; Holt et al., 2010). Cette approche repose sur des critères explicites qui apportent des outils de formation pour les prescripteurs, permettent le développement d'outils de détection automatique de ces PPI et de fournir des données épidémiologiques concernant ces prescriptions (Beuscart et al., 2017; Guaraldo et al., 2011; Hamilton et al., 2009).

Une revue systématique de la littérature récente a montré qu'il n'existe pas de critère explicite validé de PPI d'antibiotiques (PPI-atb) chez la personne âgée (Baclet et al., 2017). Cette étude recensait 62 définitions explicites de PPI-atb mais la plupart étaient citées dans un seul article et n'étaient donc pas consensuelles. De plus, les définitions relevées concernaient peu les problématiques d'usage des antibiotiques impliquées dans le développement de l'antibiorésistance (Plachouras, Iosifidis, & Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten, 2017; World Health Organization, 2015).

L'objectif de notre étude était donc de recueillir l'avis d'experts pour formuler de nouvelles définitions explicites de PPI-atb chez le sujet âgé hospitalisé dans la perspective de lutter contre l'antibiorésistance.

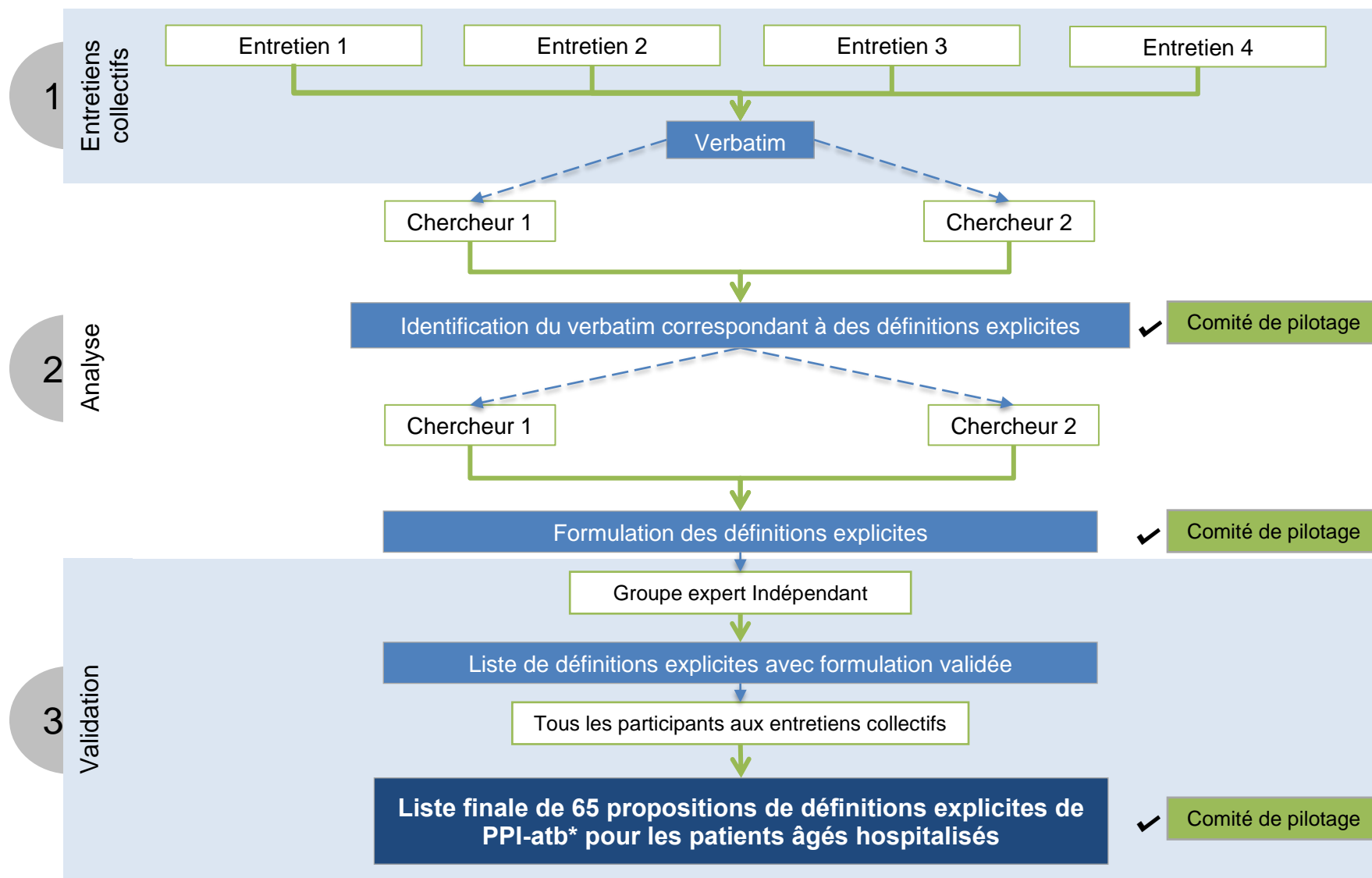
II. Méthode

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude qualitative multicentrique auprès d'experts infectiologues et gériatres français, menée par deux chercheurs : Nicolas Baclet (NB) et Céline Fregnac (CF). Nous avons organisé des entretiens collectifs réunissant ces experts dans le but de recueillir leurs propositions de définitions explicites de PPI-atb chez la personne âgée hospitalisée.

L'étude était composée de trois étapes : i) la réalisation des entretiens collectifs exploratoires ; ii) l'analyse des données obtenues et la formulation des définitions explicites ; iii) la validation de la formulation des définitions explicites. Un diagramme détaillant ces trois étapes est présenté en Figure 6 (page 63).

Un comité de pilotage a été mis en place pour la validation méthodologique et le suivi de l'étude, composé par Jean-Baptiste Beuscart (JBB), Matthieu Calafiore (MC) et Eric Senneville (ES). Cette étude a été menée dans le respect du référentiel *Consolidated criteria for reporting qualitative research* (COREQ) (Tong, Sainsbury, & Craig, 2007) (Annexe 4, page 153).



* Prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques

Figure 6. Diagramme des étapes de l'étude qualitative

B. Objet de l'étude

L'objectif des entretiens collectifs et de leur analyse était de formuler des définitions explicites de PPI-atb chez la personne âgée hospitalisée, dans une perspective collective de lutte contre l'antibiorésistance. Ces aspects sont présentés dans le Chapitre I.IV.A (page 35).

C. Entretiens collectifs exploratoires (Figure 6, partie 1)

1. Recrutement des participants

Nous avons organisé quatre entretiens collectifs devant être composés de 6 à 10 participants (Stalmeijer, McNaughton, & Van Mook, 2014). Les participants devaient être des médecins impliqués dans le bon usage des antibiotiques à l'hôpital : infectiologues, gériatres et autres spécialistes hospitaliers. Il n'y avait aucune relation antérieure entre les membres de l'équipe de recherche et les participants. Les caractéristiques des participants ont été relevées : âge, sexe, année de thèse de médecine, spécialité(s) médicale(s), activité de conseil en antibiothérapie, type d'établissement hospitalier (général, universitaire).

Les participants ont été recrutés par courrier électronique via la liste de diffusion nationale "Infectio-flash" de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) pour le premier entretien collectif. Pour les autres entretiens collectifs, le recrutement s'est fait avec le soutien du Groupe Infectio-Gériatrie (GInGer), intergroupe entre la SPILF et la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG).

2. Déroulement des entretiens collectifs

Chaque entretien collectif a duré 2 heures, deux membres de l'équipe de recherche étaient présents : un animateur (NB) et un observateur (CF) relevant des éléments complémentaires aux discussions. Aucune autre personne n'a assisté aux entretiens. Un formulaire de consentement a été recueilli, autorisant un enregistrement audio et vidéo des entretiens.

Les participants ont été accueillis en début de réunion par une présentation de l'équipe de recherche et des concepts du projet (tels que détaillés en Chapitre III.II.B, page 64) nécessaires pour répondre aux objectifs de l'entretien collectif. La réflexion a été initiée en demandant aux participants de lister individuellement les antibiotiques qui leur semblaient intéressants à aborder. La liste des antibiotiques a été reportée sur un tableau puis les situations de prescriptions potentiellement inappropriées ont été discutées pour chaque antibiotique. Les entretiens sont restés ouverts dans un but exploratoire.

Le comité de pilotage s'est réuni après chaque entretien pour ajuster la procédure et le guide d'entretien si nécessaire.

D. Analyse et formulation de définitions explicites (Figure 6, partie 2)

1. Retranscription et analyse

Les enregistrements de chaque entretien collectif ont été retranscrits mot-à-mot (l'intégralité du verbatim est disponible sur demande). Le verbatim a été étudié par deux chercheurs indépendants (NB, CF) selon le principe de l'analyse de discours, à l'aide du logiciel NVivo 11®. L'objectif était d'identifier tous les éléments du verbatim faisant référence à des définitions explicites de PPI-atb. Les divergences d'analyse ont été discutées et résolues par consensus entre les deux chercheurs avec validation systématique du comité de pilotage.

2. Transformation du verbatim en définitions explicites

Chaque élément du verbatim faisant référence à des définitions explicites a été relu par deux chercheurs indépendants (NB, CF). L'objectif était de regrouper les éléments du verbatim faisant référence à une même définition. Pour chacune de ces définitions, chaque chercheur a proposé une formulation au plus proche des éléments du verbatim. Les divergences de formulation ont été discutées et résolues par consensus entre les deux chercheurs avec validation systématique du comité de pilotage.

3. Classification

Chaque définition explicite ainsi identifiée a été classée par les deux chercheurs (NB, CF) selon le domaine de pathologies infectieuses concerné (sites infectieux, modalités d'utilisation, pathogènes - <https://www.idsociety.org/practice-guidelines>) puis selon le type de caractère inapproprié (sous-utilisation, sur-utilisation, mésusage). Les divergences ont été discutées et résolues par consensus. Un troisième chercheur (JBB) était sollicité si besoin.

E. Validation de la formulation des définitions (Figure 6, partie 3)

L'objectif de cette étape était de valider la formulation des définitions explicites proposées par les deux chercheurs indépendants et le comité de pilotage.

1. Validation externe

Nous avons sollicité un groupe d'experts infectiologues et gériatres via le réseau d'infectiologues et de gériatres de la région Nord de France. Les participants étaient indépendants de notre équipe de recherche et n'avaient pas pris part aux entretiens collectifs. Trois infectiologues et trois gériatres ont constitué trois binômes infectiologue-gériatre. Chaque binôme a reçu deux tiers des définitions explicites à relire, de sorte que chaque définition soit relue par deux binômes en deux étapes. Durant la première étape, les experts d'un binôme relisaient indépendamment les définitions. Les divergences étaient résolues par discussion et consensus. Durant la deuxième étape, les binômes confrontaient leur relecture de chaque définition. Les divergences étaient résolues par discussion et consensus lors d'une réunion commune des six participants de ce groupe de travail, animée par deux chercheurs (NB, CF).

2. Validation interne

La liste de définitions explicites validée par le groupe indépendant Nord de France a ensuite été soumise à l'ensemble des participants aux entretiens collectifs pour validation définitive. Les corrections proposées par les participants ont été discutées par NB et CF, les désaccords ont été résolus par le comité de pilotage.

III. Résultats

A. Entretiens collectifs et caractéristiques des participants

Un total de 28 participants (7 par groupe) a été recruté dans quatre villes françaises (Saint-Malo, Nîmes, Chambéry et Bordeaux) entre juin 2017 et janvier 2018. L'âge médian des participants était de 40 ans [min 28 ; max 61]. Il s'agissait majoritairement de gériatres (n= 12 ; 42,8%) et d'infectiologues (n= 11 ; 39,3%). L'ensemble des participants était impliqué dans le bon usage des antibiotiques de leur hôpital, plus particulièrement vingt-deux (78,6%) participants avaient une activité de conseil en antibiothérapie auprès des prescripteurs. Les caractéristiques des participants sont détaillées en Annexe 5 (page 157).

B. Classification des définitions explicites de PPI-atb

L'analyse des entretiens collectifs a permis d'identifier 65 définitions explicites de PPI-atb, classées selon 18 domaines (Tableau 3, page 68). Les experts ont souligné que ces définitions ne pouvaient s'utiliser que sous deux conditions : i) en dehors de tout contexte de gravité du patient ; ii) sans notion d'allergie médicamenteuse.

Pour la moitié des définitions proposées, le caractère inapproprié était déterminé par le contexte infectieux, que ce soit le site infectieux (n=28 ; 43%) ou le pathogène spécifique (n = 4 ; 6%). Pour l'autre moitié des définitions, le caractère inapproprié était indépendant du contexte infectieux et était lié à des principes généraux d'utilisation des antibiotiques (n=18 ; 28%) ou à des modalités de prescription (n=15 ; 23%).

Tableau 3. Nombre de définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques selon les domaines de pathologies infectieuses (étude qualitative).

Classes/Domaines	Définitions (n = 65)	
	n	%
Sites infectieux	28	43%
Uro-génital	10	15%
Voies respiratoires basses	7	11%
Voies respiratoires hautes	4	6%
Peau et parties molles	3	5%
Gastro-intestinal	3	5%
Ostéo-articulaire	1	2%
Principes généraux d'utilisation des antibiotiques	18	28%
Tous sites infectieux	9	14%
Infections non documentées	5	8%
Infections communautaires	4	6%
Modalités d'utilisation	15	23%
Posologies	5	8%
Durées de traitement	4	6%
Associations d'antibiotiques	3	5%
Dosages plasmatiques	2	3%
Voies d'administration	1	2%
Micro-organismes	4	6%
Virus	1	2%
<i>Clostridium difficile</i>	1	2%
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	2%
<i>Salmonella</i> spp.	1	2%

C. Définitions explicites proposées par les experts

La liste complète des 65 définitions explicites de PPI-atb proposées par les experts, classée par domaines et sous-domaines, est détaillée dans le Tableau 4 (page 70). Les antibiotiques considérés dans les définitions explicites étaient majoritairement les fluoroquinolones (n=11 ; 17%), l'amoxicilline-acide clavulanique (n=8 ; 12%), les céphalosporines (n=8 ; 12%), les aminosides (n=7 ; 11%), les carbapénèmes (n=5 ; 8%). Les définitions dont le caractère inapproprié était lié au site infectieux concernaient particulièrement l'appareil urinaire (colonisation urinaire, cystite, infection urinaire haute ; n= 10 ; 15%) et le poumon (n = 7 ; 11%). Les autres sites infectieux étaient les voies aériennes supérieures (infection ORL non spécifique,

sinusite, otite), la peau et les parties molles, le système digestif et ostéo-articulaire. Les définitions liées aux principes généraux d'utilisation des antibiotiques concernaient essentiellement l'épargne des céphalosporines, des carbapénèmes et des fluoroquinolones de manière globale, quel que soit le site infectieux. Concernant les modalités d'utilisation, les définitions étaient principalement liées aux posologies et aux durées de traitement. Au total, cinquante-six (86%) définitions étaient de nouvelles propositions qui n'avaient pas été relevées dans la revue systématique récente de la littérature (Baclet et al., 2017).

Le tableau en Annexe 6 (page 159) propose une classification simplifiée par caractère inapproprié (i.e. sur-utilisation, sous-utilisation, mésusage). La majorité des définitions était classée dans la catégorie « mésusage » (n = 47 ; 73%). Les définitions de la catégorie « sur-utilisation » (n = 15 ; 23%) concernaient des situations d'absence d'indication à une antibiothérapie ou de posologies inadaptées. Trois définitions (5%) faisaient partie de la catégorie « sous-utilisation » et étaient liées à des situations de sous-dosage, pouvant être responsables de l'inefficacité du traitement ou de la sélection de résistances bactériennes.

Tableau 4. Classification des définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques (étude qualitative).

Ces définitions ne peuvent s'utiliser que sous deux conditions :

- i) en dehors de tout contexte de gravité du patient
- ii) sans notion d'allergie médicamenteuse

Classes	Domaines	Sous domaines	Définitions explicites correspondant au verbatim Il est potentiellement inapproprié de ...	Nouvelle définition*		
Sites infectieux	Voies urinaires	Général	1. prescrire de la nitrofurantoïne dans une infection urinaire (hors cystite)	X		
			2. prescrire de la norfloxacine dans une infection urinaire (hors cystite)	X		
			3. prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique en probabiliste dans une infection urinaire	X		
			4. prescrire des fluoroquinolones en probabiliste dans une infection urinaire	X		
		Colonisation urinaire	5. prescrire des antibiotiques pour une colonisation urinaire (sans chirurgie sur les voies urinaires, quel que soit le pathogène identifié (BLSE...))	SR		
		Cystite	6. prescrire des C3G pour une cystite	X		
			7. prescrire des C4G pour une cystite	X		
			8. prescrire des fluoroquinolones en première intention pour une cystite	SR		
		Infection urinaire masculine	9. prescrire de l'amoxicilline pour une infection urinaire masculine (hors entérocoque)	X		
			10. prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une infection urinaire masculine	X		
	Voies aériennes inférieures	Pneumonie	11. prescrire de la ceftriaxone dans une pneumonie aiguë communautaire documentée à pneumocoque	X		
			12. prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une pneumonie aiguë communautaire documentée à pneumocoque	X		
			13. prescrire des C3G injectables dans une pneumonie communautaire sans signes de gravité	SR		
			14. prescrire des fluoroquinolones en première intention dans une pneumonie	SR		
			15. prescrire un macrolide dans une pneumonie communautaire hors légionellose	X		
			16. prescrire une bi-antibiothérapie dans une pneumonie	X		
			17. prescrire des antibiotiques pour une pneumonie virale	SR		
			Voies aériennes supérieures (VAS)	Infection non spécifique	18. prescrire des C3G dans une infection non spécifique des VAS	X
					19. prescrire une fluoroquinolone en première intention dans une infection non spécifique des VAS	X
				Sinusite	20. prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une sinusite maxillaire	X
				Otite	21. prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une otite moyenne aiguë	X

Classes	Domaines	Sous domaines	Définitions explicites correspondant au verbatim Il est potentiellement inapproprié de ...	Nouvelle définition*
	Peau et parties molles		22. prescrire un antibiotique pour une plaie sans dermo-hypodermite 23. prescrire toute autre molécule que de l'amoxicilline sur une dermo-hypodermite de membre inférieur 24. prescrire des antibiotiques topiques (hors décontamination cutanée de <i>Staphylococcus aureus</i>)	SR X X
	Système digestif		25. prescrire des antibiotiques en probabiliste pour une diarrhée 26. prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une infection digestive nosocomiale 27. prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique en première intention dans une infection digestive	SR X X
	Ostéo-articulaire		28. prescrire des antibiotiques dans une infection ostéo-articulaire en probabiliste avant réalisation de prélèvements microbiologiques fiables	X
Principes généraux d'utilisation	Tous sites infectieux		29. prescrire de la ceftriaxone plutôt que du cefotaxime tant que la voie veineuse est en place 30. prescrire des C3G orales (en dehors du relai dans la pyélonéphrite aiguë chez la femme) 31. prescrire de l'ertapénème en première intention 32. prescrire des aminosides en dehors de signes de gravité 33. prescrire des fluoroquinolones en première intention hors infection urinaire masculine ou pyélonéphrite aiguë 34. prescrire des antibiotiques pour une élévation isolée de la CRP 35. prescrire de l'imipénème si le méropénème peut être utilisé 36. prescrire des fluoroquinolones en probabiliste chez un patient ayant été traité par fluoroquinolones dans les 6 mois précédents 37. prescrire une fluoroquinolone si on peut prescrire une C3G	X X X X X X X X
	Infections non documentées		38. prescrire de la rifampicine en probabiliste 39. prescrire des carbapénèmes en probabiliste 40. prescrire de l'ertapénème en probabiliste 41. prescrire des fluoroquinolones en probabiliste. 42. prescrire du cotrimoxazole en probabiliste (hors suspicion de pneumocystose)	X X X X X
	Infections communautaires		43. prescrire de la tazocilline dans une infection communautaire 44. prescrire des C4G dans une infection communautaire 45. prescrire des carbapénèmes dans une infection communautaire 46. prescrire des antibiotiques anti staphylocoques résistants à la méticilline (vancomycine, teicoplanine, daptomycine, linezolid, dalbavancine) en probabiliste dans une infection communautaire	X X X X
Modalités d'utilisation	Posologie		47. utiliser la formule de Cockcroft & Gault pour estimer la fonction rénale en vue d'adapter les posologies d'antibiotiques 48. réduire la posologie des aminosides en cas d'insuffisance rénale 49. ne pas réévaluer la posologie selon l'évolution de la fonction rénale 50. prescrire de la rifampicine à la posologie de 20mg/kg/j 51. prescrire de la vancomycine sans faire une dose de charge	X SR X X X

Classes	Domaines	Sous domaines	Définitions explicites correspondant au verbatim Il est potentiellement inapproprié de ...	Nouvelle définition*
	Durée de traitement		52. prescrire des aminosides plus de 3 jours 53. prescrire des aminosides plus d'une journée 54. prescrire plus de 7 jours d'antibiotiques 55. prescrire plus de 7 jours d'antibiotiques pour une pneumonie	X X X SR
	Association d'antibiotiques		56. associer amoxicilline-acide clavulanique et métronidazole 57. prescrire une association de deux aminosides 58. prescrire de la rifampicine en monothérapie	X X X
	Surveillance biologique		59. doser les concentrations plasmatiques au pic et résiduelle d'aminosides 60. prescrire un glycopeptide sans surveillance des concentrations plasmatiques	X X
	Voie d'administration		61. prescrire des aminosides par voie sous-cutanée	X
Pathogènes	Virus		62. prescrire des antibiotiques pour une grippe	X
	<i>Clostridium difficile</i>		63. prescrire du métronidazole dans une infection à <i>Clostridium difficile</i>	X
	<i>Pseudomonas</i>		64. prescrire des fluoroquinolones en monothérapie en première intention pour une infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	X
	<i>Salmonella</i>		65. prescrire des fluoroquinolones en première intention dans une salmonellose	X

* X : Définitions non identifiées dans la revue systématique de la littérature ; SR : Définitions identifiées dans la revue systématique de la littérature (Baclet et al., 2017)

C3G : Céphalosporines de Troisième Génération ; C4G : Céphalosporines de Quatrième Génération ; CRP : C-reactive protein ; VAS : Voies Aériennes Supérieures

V. Discussion

A. Résultat principal

Notre étude a permis d'identifier une liste de 65 définitions explicites de PPI-atb destinées à la personne âgée hospitalisée (Tableau 4, page 70), dont 56 n'ont jamais été utilisées auparavant (Baclet et al., 2017). Les méthodes utilisées étant des méthodes qualitatives exploratoires, ces définitions sont à ce stade uniquement des propositions. Elles doivent être validées par consensus d'experts avant de pouvoir être utilisées dans la pratique courante. De plus, ces définitions doivent s'appliquer i) en dehors de tout contexte de gravité du patient et ii) sans notion d'allergie médicamenteuse.

B. Des propositions de définitions orientées vers la lutte contre l'antibiorésistance

Une revue systématique de la littérature récente avait identifié 62 définitions explicites de PPI-atb mais celles-ci correspondaient peu aux thématiques d'antibiotiques critiques, de durées de traitement ou de choix d'antibiotiques en situation probabiliste (Baclet et al., 2017). Les propositions de définitions explicites de notre étude viennent compléter ce manque. En effet, les antibiotiques cités dans les définitions étaient principalement les fluoroquinolones, l'amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines, les aminosides et les carbapénèmes. Ces classes d'antibiotiques sont connues pour favoriser le développement de résistances bactériennes et ont été qualifiées de critiques par l'OMS (WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance & World Health Organization, 2017). Par ailleurs, le raccourcissement des durées de traitement participe à la maîtrise des consommations d'antibiotiques et à la réduction de la pression de sélection des bactéries multi-résistantes. Les sociétés savantes ont proposé récemment des durées d'antibiothérapie plus courtes (Hanretty & Gallagher, 2018; Recommendation Group of the SPILF, 2017). Les définitions proposées dans notre étude s'inscrivent dans cette perspective avec plusieurs définitions concernant les durées de traitement. Enfin, les experts consultés lors des entretiens collectifs ont proposé des définitions entrant dans une nouvelle catégorie intitulée « principes généraux d'utilisation des antibiotiques ». Ces définitions recouvraient la question du choix de l'antibiotique pour des

infections communautaires ou non documentées dans une perspective d'épargne des antibiotiques à large spectre.

C. Nécessité d'une validation par consensus d'experts

Les définitions explicites de PPI-atb proposées dans notre étude correspondent à la retranscription du verbatim obtenu par des discussions de groupes. Elles ne représentent pas un consensus d'experts et nécessitent une validation. Cette problématique est similaire aux définitions identifiées dans la revue de la littérature récente qui pour la plupart n'étaient issues que d'un seul article (Baclet et al., 2017). Ces éléments suggèrent qu'il est nécessaire de réaliser un travail de fusion des listes issues de la revue systématique de la littérature et de cette étude qualitative, pour les soumettre à un panel d'experts afin de ne garder que les définitions jugées pertinentes et utiles par consensus. Ces approches sont régulièrement utilisées dans la réalisation de listes de définitions explicites de prescriptions inappropriées chez la personne âgée (Motter, Fritzen, Hilmer, Paniz, & Paniz, 2018).

D. Perspectives d'utilisation des définitions explicites de PPI-atb

Une liste de définitions explicites de PPI-atb, validée par consensus d'experts, pourrait constituer une aide supplémentaire pour la lutte contre l'antibiorésistance. Ces définitions explicites pourraient permettre : i) d'apporter des messages de formation pour les prescripteurs ; ii) de développer des outils de détection des PPI-atb par l'analyse des bases de données de santé ; iii) de fournir des données épidémiologiques concernant les prescriptions inappropriées d'antibiotiques.

Les nombreux référentiels de bonnes pratiques actuels apportent des recommandations utiles pour la formation des prescripteurs et pour les guider dans le choix des antibiotiques et leur utilisation face à un patient infecté (e.g. Infectious Diseases Society of America practice guidelines, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases medical guidelines). Les stratégies utilisées pour le bon usage des antibiotiques reposent principalement sur l'approche implicite, qui tient compte de la complexité des nombreux éléments à intégrer dans

la prescription des antibiotiques (terrain du patient, données cliniques, biologiques, microbiologiques...). Un référentiel validé de critères explicites de PPI-atb pourrait compléter ces sources de formation pour sensibiliser les prescripteurs aux principales situations à éviter avec les antibiotiques.

Les définitions explicites de PPI-atb sont volontairement très générales. Leur utilisation s'envisage dans une perspective de dépistage de situations potentiellement inappropriées qui doivent faire l'objet d'une réévaluation experte. En gériatrie, des critères explicites de prescriptions inappropriées ont été associés au risque de survenue d'effets indésirables médicamenteux chez la personne âgée (Hedna et al., 2015). Ces critères ont été intégrés à des systèmes informatiques d'aide à la décision pour une détection automatique des PPI et une réévaluation par un pharmacien clinicien (Dalton, O'Brien, O'Mahony, & Byrne, 2018; Soiza et al., 2017). Plusieurs essais randomisés ont montré que l'utilisation de tels critères améliorerait la qualité des prescriptions chez les personnes âgées (Hill-Taylor et al., 2016). Dans la perspective de lutte contre l'antibiorésistance, la réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h fait partie des bonnes pratiques qui permettent de diminuer les prescriptions inappropriées (Montassier, Kenzi, Porcheret, Potel, & Batard, 2012; Thuong et al., 2000). Le dépistage de patients dont la prescription est potentiellement inappropriée pourrait se faire grâce à des outils informatiques d'aide à la décision (computer decision support systems – CDSS) (Dalton et al., 2018; Scott, Pillans, Barras, & Morris, 2018). Ce dépistage apporterait une aide supplémentaire à la réévaluation des traitements antibiotiques, notamment pour les équipes pluridisciplinaires impliquées dans le bon usage des antibiotiques. L'approche explicite pourrait donc être un outil complémentaire à l'approche implicite qui reste indispensable pour tenir compte de l'ensemble des informations nécessaires à la prise en charge globale des patients.

E. Forces et limites de l'étude

Notre étude qualitative a été conduite dans le respect des critères COREQ et a permis de réaliser quatre entretiens collectifs réunissant 28 experts de différentes régions françaises. L'analyse de la retranscription de l'intégralité du verbatim a été réalisée par une double lecture indépendante associée à une validation des différentes étapes par un comité de pilotage du projet de

recherche. Enfin les résultats obtenus ont été validés par un groupe de travail indépendant puis par l'ensemble des experts ayant pris part aux entretiens collectifs.

Cependant notre étude s'est limitée à l'exploration d'avis d'experts français. La méthode employée étant exploratoire, la liste de définitions explicites proposée n'est probablement pas exhaustive. Les molécules antibiotiques disponibles et les problématiques de résistance bactérienne peuvent diverger de celles d'autres pays en Europe ou à l'échelle internationale (Céline Pulcini et al., 2012; Tacconelli et al., 2018). La portée de certaines définitions proposées peut donc rester limitée. L'approche méthodologique choisie était descriptive et les définitions étaient retenues quel que soit le nombre d'entretiens collectifs et/ou de participants les ayant discutées. Les définitions rapportées dans cette étude sont donc des propositions innovantes qui ne devraient pas être utilisées d'emblée en pratique avant l'étape de validation par consensus d'experts. Enfin, l'applicabilité et les possibilités d'implémentation de ces définitions explicites dans des outils informatiques nécessiteront un travail ultérieur.

VI. Conclusion

Cette étude qualitative multicentrique a permis de proposer 65 définitions explicites de PPI-atb, classées selon 18 domaines de pathologies infectieuses. Cinquante-six définitions (86%) étaient de nouvelles propositions qui n'avaient pas été relevées dans une revue systématique récente de la littérature. Une sélection des définitions les plus pertinentes et utiles en pratique clinique doit être réalisée par consensus d'experts afin de fournir un nouvel outil et une nouvelle approche dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Chapitre IV.

Enquête Delphi- Protocole d'étude

I. Introduction

Les deux premières étapes de notre projet de recherche nous ont permis de compiler les définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) d'antibiotiques (PPI-atb) utilisées dans la littérature scientifique, puis de développer de nouvelles définitions explicites de PPI-atb adaptées à la personne âgée hospitalisée. L'enquête Delphi constitue la troisième partie de notre projet de recherche, qui a pour but d'aboutir à une liste de définitions explicites prioritaires et consensuelles. Les définitions obtenues par ces deux étapes correspondent une compilation de définitions relevées dans la littérature et à des propositions, dont la pertinence n'a pas été vérifiée à ce stade. Il est donc nécessaire de sélectionner les définitions les plus valides afin d'obtenir une liste finale consensuelle.

La méthodologie fait appel à une enquête Delphi qui est une méthode de consensus, basée sur le recueil de l'opinion d'un panel d'experts concernant un sujet donné (Dalkey, 1969). Cette méthode est utilisée dans ce travail de thèse car elle est adaptée aux situations où il n'y a pas de « gold-standard » pour définir ce qu'est une bonne définition de PPI-atb. La création de listes de critères explicites de prescriptions potentiellement inappropriées de médicaments utilise classiquement la méthode Delphi (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019; Holt et al., 2010; Laroche et al., 2007; O'Mahony et al., 2015). Les définitions peuvent varier dans le temps, la plupart de ces référentiels nécessitent des mises à jour régulières. Les critères de Beers sont mis à jour tous les 3 ans et les critères STOPP/START de 2009 ont été actualisés en 2015.

L'enquête Delphi de cette étude a pour but de développer une première version d'une liste de définitions explicites de PPI-atb chez la personne âgée hospitalisée, qui pourront être utilisées dans les stratégies de bon usage des antibiotiques.

II. Méthode

A. Scope de l'étude

Les définitions explicites de PPI-atb chez la personne âgée hospitalisée proposées pour l'enquête Delphi ont été développées dans une perspective de lutte contre l'antibiorésistance. Les principaux concepts précisant le scope de notre étude sont présentés dans le Chapitre I.IV.A (page 35).

B. Principes généraux de l'étude Delphi

L'enquête Delphi est un processus séquentiel permettant de recueillir l'avis d'un panel d'experts. Chaque étape est appelée un « tour » dans lequel les participants répondent à un questionnaire. Après chaque tour, la synthèse des résultats est restituée aux participants, qui peuvent conserver ou modifier leurs réponses, et proposer des éléments supplémentaires. L'anonymat est un principe fondamental du Delphi, les participants interagissent indirectement, afin d'éviter l'influence dominante de certains participants (Dalkey, 1969).

En accord avec les propositions de plusieurs auteurs (8–16) (Boulkedid, Abdoul, Loustau, Sibony, & Alberti, 2011; Campbell & Cantrill, 2001; Diamond et al., 2014; Humphrey-Murto et al., 2017; Izaryk & Skarakis-Doyle, 2017; McMillan, King, & Tully, 2016; Milholland, Wheeler, & Heieck, 1973; Mullen, 2003; Sinha, Smyth, & Williamson, 2011), les principes méthodologiques nécessaires à la réalisation de l'enquête Delphi sont détaillés ci-dessous.

C. Liste de définitions explicites de PPI-atb

Les étapes permettant d'obtenir la liste de définitions à soumettre aux participants de l'enquête Delphi sont représentées sur la Figure 7 (page 83).

1. Sources des définitions explicites proposées pour l'enquête Delphi (Figure 7, étape 1)

Les définitions explicites de PPI-atb sont issues de deux étapes préalables à l'enquête Delphi. Premièrement, une revue systématique de la littérature a permis d'identifier une liste de 62 définitions explicites de PPI-atb (Baclet et al., 2017) (Tableau 2, page 49). Deuxièmement, une étude qualitative complémentaire auprès d'experts infectiologues et gériatres en France a permis de développer une liste de 65 définitions explicites de PPI-atb spécifiquement adaptées à la personne âgée hospitalisée (Tableau 4, page 70).

2. Préparation de la liste de définitions explicites soumise aux participants à l'enquête Delphi (Figure 7, étape 2)

Les définitions explicites de PPI-atb issues de ces deux étapes préalables ont été utilisées pour établir une liste de définitions explicites pour soumission aux participants de l'enquête Delphi. Deux chercheurs (1 médecin infectiologue francophone, Nicolas Baclet (NB) et 1 médecin infectio-gériatre anglophone, Rozenn Héquette-Ruz (RHR)); ont préparé la liste de définitions de manière indépendante selon les étapes suivantes :

- *Les définitions issues de la revue systématique de la littérature anglophone (chapitre II) ont été traduites en français.*

Durant cette étape, les deux chercheurs ont vérifié que la traduction française était représentative du verbatim anglais associé à chaque définition (Annexe 2, page 125). Nous rappelons que les formulations des définitions avaient été validées par double lecture et par un comité de pilotage lors de la revue systématique de la littérature.

- *La liste issue de la revue systématique de la littérature, traduite en français, a été comparée à la liste issue de l'étude qualitative par deux chercheurs indépendants (NB et RHR).*

Chacun relisait les deux listes avec pour but de :

- Identifier et regrouper les définitions similaires entre les deux listes. Une formulation a été proposée afin de reprendre l'ensemble des notions ou des éléments contenus dans chacune des définitions sources.

- Identifier et exclure les définitions explicites ne correspondant pas au scope de l'étude (Chapitre I.IV.A, page 35).

Les divergences ont été discutées et résolues par consensus entre les deux chercheurs avec validation systématique du comité de pilotage mis en place pour la validation méthodologique et le suivi de l'étude (JBB, ES). L'Annexe 7 (page 163) présente des exemples de cette préparation. La liste des définitions explicites de PPI-atb préparée pour le panel d'experts de l'enquête Delphi est détaillée dans le Tableau 5 (page 84).

3. Validation de la liste de définitions explicites de PPI-atb (**Figure 7**, étape 3)

Afin de valider la liste de définitions explicites, nous avons sollicité un groupe d'experts infectiologues et gériatres via le réseau d'infectiologues et de gériatres de la région Hauts de France. Deux infectiologues et deux gériatres ont constitué deux binômes infectiologue-gériatre. Chaque binôme a relu chaque définition en deux étapes. Durant la première étape, les experts d'un binôme ont relu indépendamment les définitions. Les divergences étaient résolues par discussion et consensus. Durant la deuxième étape, les binômes ont confronté leur relecture de chaque définition. Les divergences étaient résolues par discussion et consensus lors d'une réunion commune des quatre participants de ce groupe de travail, animée par deux chercheurs (NB, RHR). Les désaccords ont été résolus par le comité de pilotage.

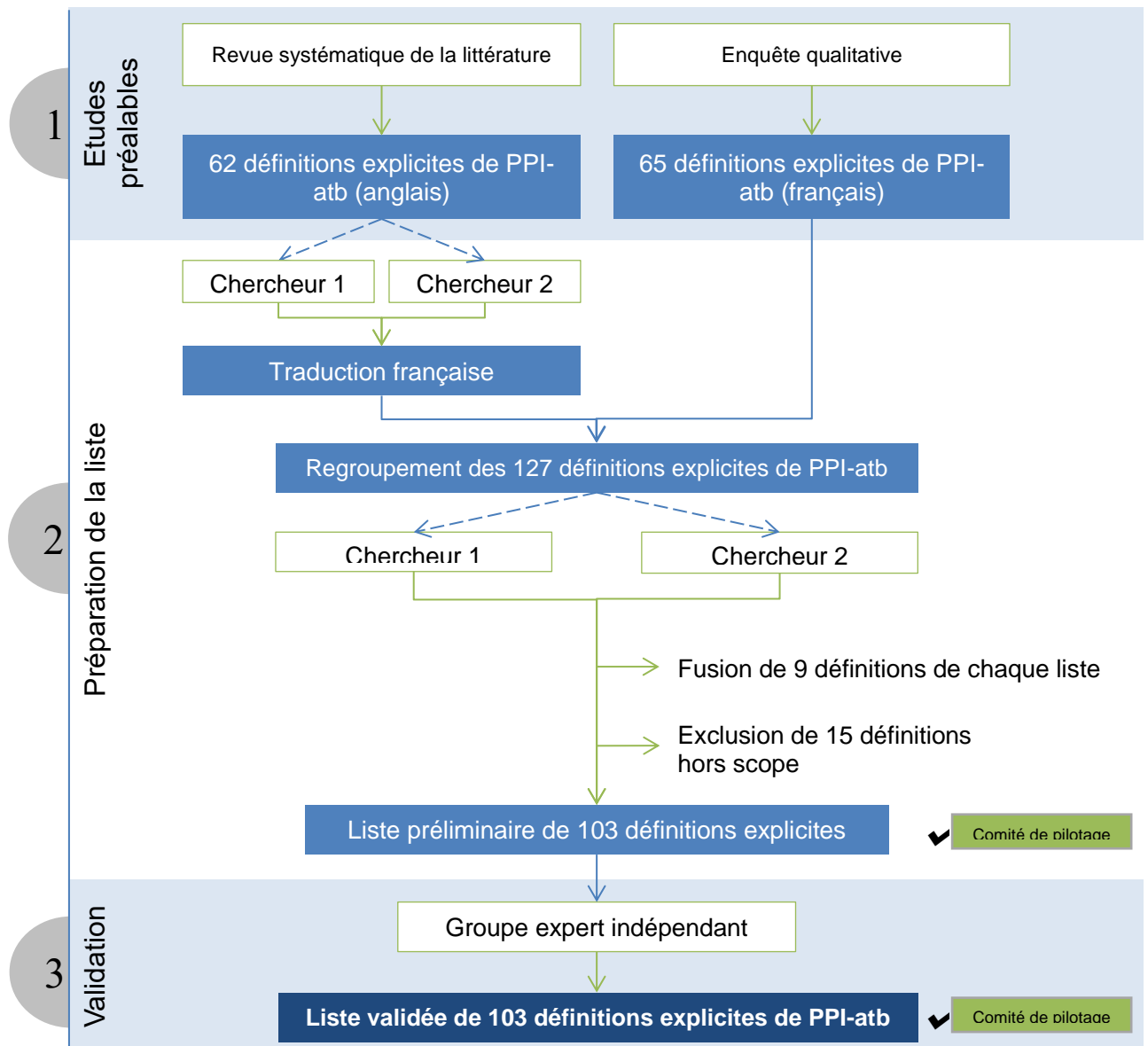


Figure 7. Diagramme de préparation de la liste de définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques (PPI-atb) pour l'enquête Delphi.

Tableau 5. Liste des définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques (PPI-atb) proposée pour l'enquête Delphi

Classes	Domaines	Sous domaines	Définitions explicites Il est potentiellement inapproprié de ...	
Sites infectieux	Voies urinaires	Général	1. prescrire de la nitrofurantoïne dans une infection urinaire (hors cystite) 2. prescrire de la norfloxacine dans une infection urinaire (hors cystite) 3. prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique en probabiliste dans une infection urinaire 4. prescrire des fluoroquinolones en probabiliste dans une infection urinaire	
		Colonisation urinaire	5. prescrire des antibiotiques pour une colonisation urinaire, avec ou sans sonde vésicale (sauf chirurgie des voies urinaires), quel que soit le pathogène identifié	
		Cystite	6. prescrire des C3G pour une cystite 7. prescrire des C4G pour une cystite 8. prescrire des fluoroquinolones en première intention pour une cystite 9. prescrire les antibiotiques suivants en première intention pour une cystite : amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, fosfomycine, azithromycine, cefadroxil, céfuroxime, doxycycline	
		IU masculine	10. prescrire de l'amoxicilline pour une infection urinaire masculine (hors entérocoque) 11. prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une infection urinaire masculine	
		Voies aériennes inférieures	Bronchite	12. prescrire des antibiotiques pour une bronchite
			EABC	13. prescrire des antibiotiques en prévention des exacerbations aiguës de bronchite chronique
			Pneumonie	14. prescrire de la ceftriaxone dans une pneumonie aiguë communautaire documentée à pneumocoque 15. prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une pneumonie aiguë communautaire documentée à pneumocoque 16. prescrire des C3G injectables dans une pneumonie communautaire sans comorbidité 17. prescrire des fluoroquinolones en première intention dans une pneumonie 18. prescrire un macrolide dans une pneumonie communautaire hors légionellose 19. prescrire une bi-antibiothérapie dans une pneumonie 20. prescrire des antibiotiques pour une pneumonie ou une pleurésie virale 21. prescrire des antibiotiques pour des infiltrats radiologiques pulmonaires sans signe clinique d'infection pulmonaire 22. prescrire des antibiotiques pour des symptômes respiratoires chez le patient en fin de vie avec des troubles cognitifs sévères 23. prescrire une monothérapie par une des molécules suivantes pour une pneumonie aiguë communautaire : cefaclor, ceftriaxone, cloxacilline, minocycline, tétracycline, vancomycine, sulphaméthoxazole, sulphasalazine, triméthoprim, nitrofurantoïne, ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine, métronidazole, gentamicine, tobramycine, clindamycine

Classes	Domaines	Sous domaines	Définitions explicites Il est potentiellement inapproprié de ...
	Voies aériennes supérieures	Infection non spécifique	24. prescrire des antibiotiques pour une rhino-pharyngite (rhume), une laryngite ou une trachéite 25. prescrire de la doxycycline pour une rhino-pharyngite 26. prescrire des C3G dans une infection des voies aériennes supérieures 27. prescrire une fluoroquinolone en première intention dans une infection des voies aériennes supérieures
		Angine	28. prescrire des antibiotiques pour une angine virale 29. prescrire de la doxycycline pour une angine 30. prescrire d'autres traitement que l'amoxicilline et/ou de la pénicilline V pour une angine
		Sinusite	31. prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une sinusite maxillaire 32. prescrire de la doxycycline pour une sinusite aiguë 33. prescrire des antibiotiques pour une sinusite, sans fièvre et évoluant depuis moins de 5 jours
		Otite	34. prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une otite moyenne aiguë 35. prescrire des antibiotiques pour une otite externe sans extension hors du conduit auditif ou sans terrain à risque nécessitant un traitement systémique 36. prescrire de l'érythromycine en probabiliste pour une otite moyenne aiguë 37. prescrire du triméthoprim-sulfaméthoxazole en probabiliste pour une otite moyenne aiguë
	Peau et parties molles		38. prescrire un antibiotique pour une plaie sans dermo-hypodermite 39. prescrire toute autre molécule que de l'amoxicilline sur une dermo-hypodermite de membre inférieur 40. prescrire des antibiotiques topiques (hors décontamination cutanée de <i>Staphylococcus aureus</i>) 41. prescrire des antibiotiques pour un abcès localisé < 5 cm sans dermo-hypodermite associée 42. prescrire des antibiotiques pour une escarre chez un patient en fin de vie 43. prescrire de la Ceftriaxone en probabiliste pour une infection de la peau et des tissus mous chez un patient immunocompétent
	Système digestif		44. prescrire des antibiotiques en probabiliste pour une diarrhée infectieuse 45. prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une infection digestive nosocomiale 46. prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique en première intention dans une infection digestive 47. prescrire des antibiotiques pour des vomissements ou des diarrhées aiguës, en l'absence de coproculture positive à <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> ou recherche positive de toxine de <i>Clostridium difficile</i> 48. prescrire des antibiotiques qui ne couvrent pas les bactéries suivantes dans les infections intra-abdominales secondaires : bacilles à gram négatif aérobies, anaérobies, ou producteurs de bêta-lactamase

Classes	Domaines	Sous domaines	Définitions explicites Il est potentiellement inapproprié de ...
	Ostéo-articulaire		49. prescrire des antibiotiques dans une infection ostéo-articulaire en probabiliste avant réalisation de prélèvements microbiologiques fiables 50. prescrire de la ceftriaxone en probabiliste pour une infection ostéo-articulaire chez un patient immunocompétent
	Bactériémies		51. débiter des antibiotiques plus de 24h après réalisation d'une hémoculture
	Soins dentaires		52. prescrire des antibiotiques pour une douleur dentaire, hors œdème du visage, adénopathie, limitation de l'ouverture de la bouche, fièvre, troubles de déglutition ou gingivite ulcéro-nécrotique 53. prescrire des antibiotiques en première intention pour une pulpite dentaire
Principes généraux d'utilisation	Tous sites infectieux		54. prescrire de la ceftriaxone plutôt que du céfotaxime tant que la voie veineuse est en place 55. prescrire des C3G orales (en dehors du relai dans la pyélonéphrite aiguë chez la femme) 56. prescrire de l'ertapénème en première intention 57. prescrire des aminosides en dehors de signes de gravité 58. prescrire des fluoroquinolones en première intention hors infection urinaire masculine ou pyélonéphrite aiguë 59. prescrire des antibiotiques pour une élévation isolée de la CRP 60. prescrire de l'imipénème si le méropénème peut être utilisé 61. prescrire des fluoroquinolones en probabiliste chez un patient ayant été traité par fluoroquinolones dans les 6 mois précédents 62. prescrire une fluoroquinolone si on peut prescrire une C3G
	Infections non documentées		63. prescrire de la rifampicine en probabiliste 64. prescrire des carbapénèmes en probabiliste 65. prescrire de l'ertapénème en probabiliste 66. prescrire des fluoroquinolones en probabiliste. 67. prescrire du cotrimoxazole en probabiliste (hors suspicion de pneumocystose)
	Infections communautaires		68. prescrire de la tazocilline dans une infection communautaire 69. prescrire des C4G dans une infection communautaire 70. prescrire des carbapénèmes dans une infection communautaire 71. prescrire des antibiotiques anti staphylocoques résistants à la méticilline (vancomycine, teicoplanine, daptomycine, linezolid, dalbavancine) en probabiliste dans une infection communautaire

Classes	Domaines	Sous domaines	Définitions explicites Il est potentiellement inapproprié de ...
Modalités d'utilisation	Posologie		72. utiliser la formule de Cockcroft & Gault pour estimer la fonction rénale en vue d'adapter les posologies d'antibiotiques
			73. réduire la posologie des aminosides en cas d'insuffisance rénale (<8 mg/kg/j)
			74. réduire la posologie de la gentamicine de plus de 10% par rapport à la dose recommandée
			75. ne pas réévaluer la posologie selon l'évolution de la fonction rénale
			76. prescrire de la rifampicine à la posologie de 20mg/kg/j
		77. prescrire de la vancomycine sans faire une dose de charge	
	Durée de traitement		78. prescrire des aminosides plus de 3 jours
			79. prescrire des aminosides plus d'une journée
			80. prescrire plus de 7 jours d'antibiotiques
			81. prescrire plus de 7 jours d'antibiotiques pour une pneumonie, sauf en cas d'infection prouvée à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Association d'antibiotiques		82. associer amoxicilline-acide clavulanique et métronidazole
			83. prescrire une association de deux aminosides
			84. prescrire de la rifampicine en monothérapie
	Surveillance biologique		85. doser les concentrations plasmatiques au pic et résiduelle d'aminosides
			86. prescrire un glycopeptide sans surveillance des concentrations plasmatiques
	Voie d'administration		87. prescrire des aminosides par voie sous-cutanée
			88. prescrire de la ciprofloxacine par voie intra-veineuse plus de 48h si les critères suivants sont remplis : - nécessité de poursuivre le traitement - patient stable - patient capable de prendre le traitement per os - absence de facteur limitant la biodisponibilité per os (interactions médicamenteuses, anomalies gastro-intestinales)
			89. prescrire des antibiotiques par voie intra-veineuse si le patient remplit les critères d'utilisation per os : - voie orale possible et non contre-indiquée - sepsis contrôlé - pas d'indication spécifique d'administration intra-veineuse (méningite, endocardite, immunodépression, infection ostéo-articulaire, abcès profond, mucoviscidose) - formulation de l'antibiotique disponible pour la voie orale

Classes	Domaines	Sous domaines	Définitions explicites Il est potentiellement inapproprié de ...
Pathogènes	Virus		90. prescrire des antibiotiques pour une infection virale
			91. prescrire des antibiotiques pour une grippe, sauf fièvre élevée, toux grave ou abcès pulmonaire
	<i>Clostridium difficile</i>		92. prescrire du métronidazole dans une infection à <i>Clostridium difficile</i>
			93. prescrire du métronidazole plutôt que de la Vancomycine pour une infection grave à <i>Clostridium difficile</i>
			94. prescrire une antibiothérapie empirique pour une suspicion d'infection à <i>Clostridium difficile</i> pour les patients atteints d'une forme légère à modérée, hors contexte de récurrence
	<i>Helicobacter pylori</i>		95. prescrire l'association Amoxicilline/acide clavulanique et tétracycline pour l'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i>
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		96. prescrire de la Ciprofloxacine pour une urétrite gonococcique masculine non compliquée
			97. prescrire de l'amoxicilline pour une urétrite gonococcique masculine non compliquée
			98. prescrire de l'azithromycine pour une urétrite gonococcique masculine non compliquée
			99. prescrire de la doxycycline pour une urétrite gonococcique masculine non compliquée
<i>Pseudomonas</i>		100. prescrire des fluoroquinolones en monothérapie en première intention pour une infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Salmonella</i>		101. prescrire des fluoroquinolones en première intention dans une salmonellose	
<i>Treponema pallidum</i>		102. prescrire de l'azithromycine pour une syphilis tardive	
		103. prescrire de la ciprofloxacine pour une syphilis tardive	

C3G : Céphalosporines de Troisième Génération ; C4G : Céphalosporines de Quatrième Génération ; CRP : *C-reactive protein* ; VAS : Voies Aériennes Supérieures

D. Participants

1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les participants à l'enquête Delphi seront des médecins ou des pharmaciens avec une expertise dans le domaine de la prescription des antibiotiques, dans le bon usage de ces médicaments, chez la personne âgée hospitalisée. Trois groupes de participants sont identifiés : 1) Pour 50%, des participants, des praticiens de terrain impliqués dans l'utilisation des antibiotiques au lit du malade (gériatres, infectiologues, autres spécialités médicales justifiant d'une expertise dans le bon usage des antibiotiques chez la personne âgée) ; 2) pour 30%, des praticiens impliqués dans la politique de bon usage des antibiotiques à l'hôpital (gériatres, Infectiologues, comité des anti-infectieux, hygiénistes, pharmaciens, autres spécialités médicales) ; 3) pour 20%, des « décideurs » pour le bon usage des antibiotiques (référents des Agences Régionales de Santé (ARS), sociétés savantes ...).

2. Nombre de participants

Il est envisagé de recruter entre 150 et 200 participants, avec un taux de réponse attendu d'au moins 75% pour l'ensemble de l'étude.

3. Recrutement

Les participants seront recrutés via le réseau d'infectiologues et de gériatres du Groupe Infectio-Gériatrie (GInGer), intergroupe entre la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) et via les ARS. Des référents locaux dans les différentes régions Françaises seront identifiés (15 à 20). Ils seront le relais pour le recrutement des participants des différentes catégories dans leur réseau de proximité, garants du niveau d'expertise suffisant et de leur engagement à participer à l'ensemble de l'enquête. Les informations nécessaires à la compréhension du déroulement de l'étude seront présentées par NB à tous les référents locaux.

4. Caractéristiques recueillies

Les caractéristiques des participants seront relevées : âge, sexe, année de thèse de médecine, spécialité(s) médicale(s), activité de conseil en antibiothérapie, type d'établissement d'exercice (hôpital général, hôpital universitaire, agence publique, autre établissement), groupe d'expert dans l'étude (Chapitre IV.II.D.1, page 89).

5. Informations fournies aux participants

Les participants seront informés du contexte de l'étude et de ses objectifs. Les éléments suivants seront mis à disposition :

- Présentation courte didactique du projet
- La présentation des concepts nécessaires pour la compréhension du scope et des objectifs de l'étude, sous la forme d'une vidéo explicative
- Les informations concernant le déroulement de l'étude
- Et t les informations complètes avec les deux études préalables : revue systématique de la littérature et enquête qualitative

Chaque participant devra remplir un formulaire de consentement pour sa participation à l'étude.

E. Procédure

1. Présentation du questionnaire, méthode d'envoi

Un message électronique sera envoyé à chaque participant avec un lien vers la page web de l'étude. La page d'accueil comportera le synopsis de l'étude, la vidéo explicative et le formulaire de connexion sécurisée. A la première connexion, chaque participant devra compléter le questionnaire concernant ses caractéristiques personnelles.

Les définitions seront classées par domaines, tels que présentés dans le

Tableau 5 (page 84). La présentation des domaines et des définitions dans chaque domaine, se fera dans un ordre aléatoire.

2. Cotation des définitions explicites de PPI-atb

Chaque définition explicite de PPI-atb à évaluer sera présentée avec son intitulé et l'échelle de cotation de Likert (Likert, 1932). Il sera demandé aux participants de coter sur une échelle de 1 à 9 l'importance qu'ils accordent à chaque définition explicite proposée, pour son utilisation dans un programme de bon usage des antibiotiques chez la personne âgée hospitalisée. La signification de l'échelle de Likert est la suivante :

- 1 à 3 : importance limitée
- 4 à 6 : important mais non critique
- 7 à 9 : importance critique / indispensable

Les participants pourront apporter un commentaire pour chacune des définitions explicites et également proposer de nouvelles définitions.

3. Critères définissant le consensus

Afin d'identifier les définitions explicites consensuelles ou non, nous utiliserons des critères de consensus issus de précédentes études Delphi (Harman et al., 2013). Le consensus sera défini selon les critères suivants, résumés dans le Tableau 6 (page 92) :

- Consensus pour retenir une définition si la plupart des participants la jugeaient comme importante (score 7 à 9) et une minorité comme peu importante.
- Consensus pour éliminer une définition si les participants la jugeaient comme peu importante (score 1 à 3) et une minorité comme importante.

A la fin de chaque tour, une réunion de consensus sera organisée sous la forme de conférence téléphonique de 1 à 2h, avec les acteurs locaux disponibles représentant chaque groupe de participants. Le consensus sur les définitions explicites à retenir se fera sur la validation

statistique et également avec la validation en réunion de consensus. Une réunion finale, à l'issue des trois tours, est prévue avec le plus grand nombre de participants.

Tableau 6. Définition du consensus (enquête Delphi)

Classification du consensus	Description	Définition
Consensus pour	Consensus pour que la définition explicite de PPI-atb soit retenue	Au moins 70% des participants ont coté la définition entre 7 et 9 ET <15% ont coté entre 1 et 3
Consensus contre	Consensus pour que la définition explicite de PPI-atb ne soit pas retenue	Au moins 70% des participants ont coté la définition entre 1 et 3 ET <15% ont coté entre 7 et 9
Pas de consensus	Importance incertaine de la définition explicite de PPI-atb	Autres résultats

4. Les tours 1 à 3

- *Tour 1*

Chaque participant se verra attribuer un numéro identifiant unique, utilisé au cours de l'ensemble de l'étude. Une première partie de questions permettra aux participants d'indiquer le groupe de participants auquel ils appartiennent et les caractéristiques leur correspondant (Chapitre IV.II.D.4, page 90).

Les participants devront ensuite coter chaque définition explicite de PPI d'antibiotique comme indiqué précédemment (Chapitre IV.II.E.2, page 91). Les participants pourront associer des commentaires à leur cotation et également proposer de nouvelles définitions explicites.

L'analyse comportera les éléments suivants :

- Le nombre total de participants au premier tour sera comparé au nombre total de personnes qui avaient accepté de participer à l'enquête (analyse de l'attrition entre le recrutement et l'étude), et le nombre d'inscrits au début de l'étude.

- Le nombre de participants ayant répondu au premier tour, pour chaque groupe de participant. La proportion de participants dans chaque groupe sera évaluée.
- Les données du premier tour seront analysées globalement et par groupe de participants.
- Les éventuelles définitions explicites proposées par les participants seront analysées par un comité de pilotage spécifique. Elles seront ajoutées au second tour si elles correspondent au scope fixé dans le projet de recherche (Chapitre I.IV.A, page 35).

- *Tour 2*

Les participants qui n'ont donné aucune réponse au premier tour ne seront pas invités pour le second tour. Les définitions explicites supplémentaires proposées au premier tour et validées par le comité de pilotage seront incluses au second tour.

Dans le second tour, nous présenterons à chaque participant ses propres résultats du premier tour et les résultats du groupe auquel il appartient. Après avoir pris connaissance de ces informations, les participants devront de nouveau coter chaque définition selon les mêmes modalités que lors du premier tour.

- *Tour 3*

Les participants qui n'ont donné aucune réponse au second tour ne seront pas invités pour le troisième tour. Dans le troisième tour, nous présenterons à chaque participant ses propres résultats, les résultats de l'ensemble des participants et ceux de chaque groupe de participants. Les participants devront de nouveau coter chaque définition explicite.

Analyse des données : selon les critères définis au Chapitre IV.II.E.3, chaque définition explicite sera classée comme retenue, exclue ou sans consensus. La Figure 8 (page 95) représente le processus détaillé ci-dessus.

Une réunion de consensus finale sera organisée afin de valider les résultats de l'enquête Delphi.

III. Résultats attendus

Suite à la rédaction du protocole d'étude, l'enquête Delphi sera réalisée au premier semestre 2020, dans le prolongement de ce travail de thèse.

Le travail poursuivi actuellement comporte : (i) la préparation du recrutement des participants (Chapitre IV.II.D, page 89) ; (ii) la préparation des documents mis à disposition des participants (Chapitre IV.II.D.5, page 90).

Un financement a été obtenu pour l'encadrement d'un étudiant en Master 2 d'Ingénierie de la Santé et la mise en place d'outils informatiques.

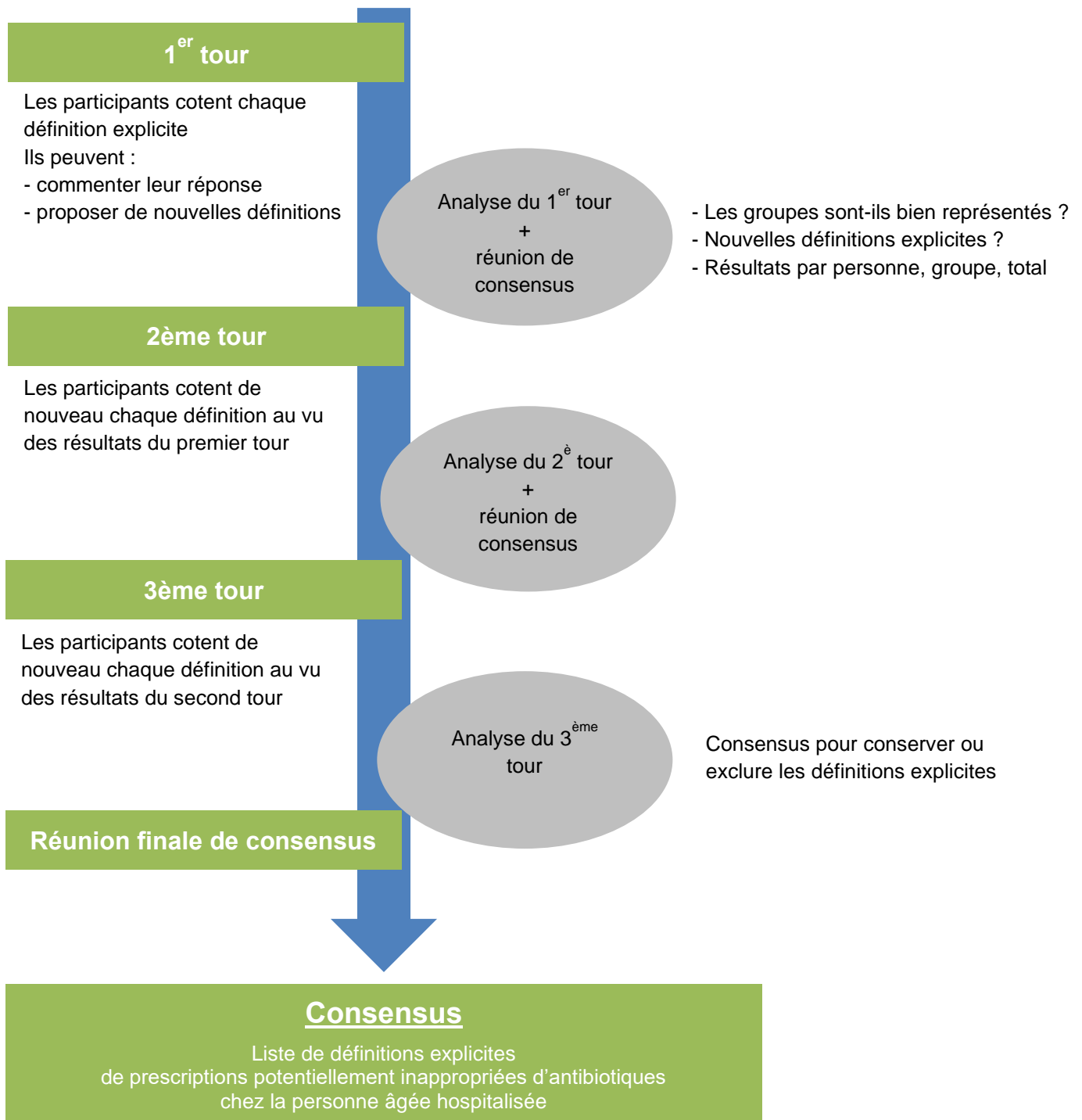


Figure 8. Processus de l'enquête Delphi

Chapitre V.

Synthèse

I. Points forts du travail

Les résultats principaux de ce travail ont permis de produire de nouvelles connaissances concernant des définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques :

- La revue systématique de la littérature a relevé des définitions mentionnées dans des articles mais sans identifier de liste validée
- Les définitions explicites de la revue systématique de la littérature ne couvrent pas bien les problématiques actuelles de bon usage des antibiotiques
- L'étude qualitative a permis de formuler de nouvelles définitions explicites, qui répondent aux problématiques de bon usage des antibiotiques chez la personne âgée hospitalisée
- La préparation de l'enquête Delphi a permis de fusionner l'ensemble des définitions et de préparer une liste à soumettre au panel d'experts qui participeront au Delphi
- Un financement a été obtenu pour la mise en œuvre de l'enquête Delphi

Ce travail a suivi une méthodologie rigoureuse, basée sur une double lecture indépendante, avec validation des différentes étapes par un comité de pilotage interne, doublée d'une validation par des groupes de travail indépendants. Ce processus s'est avéré chronophage mais garantit une transparence de l'analyse des éléments constituant les définitions explicites présentées.

Le projet de recherche a bénéficié d'un soutien national du GInGer. La participation du réseau d'infectiologues et de gériatres de ce groupe de travail a permis de réaliser l'enquête qualitative et permettra de finaliser le projet avec l'obtention de la liste consensuelle de définitions explicites de PPI-atb chez la personne âgée hospitalisée.

II. Limites de l'étude

- Le contenu des définitions repose sur des avis d'experts et peut être critiqué. Néanmoins, l'enquête Delphi va permettre de modérer ce contenu. Ce processus permettra d'éliminer les définitions non consensuelles.
- Le sujet du travail est focalisé sur la personne âgée à l'hôpital. D'autres populations et d'autres lieux de prise en charge pourraient être abordés.
- La réalisation du travail à l'échelle Européenne a été posée, cependant les problématiques du bon usage des antibiotiques et de la résistance bactérienne peuvent varier selon les pays. Ce consensus est développé dans actuellement en France.
- Ce type de référentiel propose des situations de prescriptions potentiellement inappropriées, qui ne sont pas synonymes de contre-indiquées. Il est nécessaire d'éduquer les professionnels à l'utilisation de ce type d'outils, qui nécessitent une validation experte du caractère approprié ou non des prescriptions.
- Les définitions développées ici sont envisagées dans une dimension collective. Elles n'apporteront *a priori* pas de bénéfice individuel.

III. Perspectives

Ce travail de recherche propose une approche innovante dans le contexte de lutte contre l'antibiorésistance. Il s'agit à notre connaissance du premier travail par approche explicite pour l'antibiothérapie.

Les perspectives d'utilisation de ces définitions sont :

- D'apporter des messages de formation pour prescripteurs concernant les situations à éviter en antibiothérapie
- L'utilisation *a posteriori* pour la détection de PPI-atb, permettant de fournir des données épidémiologiques et participer à l'évaluation des pratiques

- L'utilisation en temps réel pour dépister des patients avec des prescriptions potentiellement inappropriées, nécessitant une réévaluation par les équipes de bon usage des antibiotiques

Une fois validé, ce référentiel de PPI-atb devra être mis à jour régulièrement. Il pourra également être décliné pour d'autres pays, d'autres populations de patients ou d'autres lieux de prise en charge (ville, EHPAD, ...).

Chapitre VI.

Conclusion

Le présent travail s'inscrit dans les efforts coordonnés de la communauté médicale et scientifique, afin de réduire le développement de l'antibiorésistance et pour en limiter l'impact sur les générations futures. Plus précisément, notre travail s'inscrit dans l'amélioration des prescriptions d'antibiotiques dans une population spécifique, à savoir les personnes âgées hospitalisées. Au-delà des aspects pratiques du développement de listes de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques chez ces patients, ce travail de thèse montre que la perspective de règles explicites pour identifier des prescriptions inappropriées d'antibiotiques, perspective bien connue en gériatrie et en pharmacologie clinique, n'avait pas encore été explorée en infectiologie alors qu'il s'agit d'un outil potentiellement très efficace. Ainsi les méthodes présentées dans ce mémoire de thèse donnent un cadre générique qui peut être réutilisé pour les appliquer dans d'autres contextes et d'autres populations.

La numérisation de la vie et notamment des données médicales donne aujourd'hui accès aux données massives en santé (*big data*) et ouvre des perspectives en santé encore insoupçonnées hier. A ce titre, les pouvoirs publics accélèrent les réformes et la recherche afin d'améliorer l'accès aux données et leur exploitation, par exemple avec les développements des *Health Data Hub*. La maîtrise et l'application de l'intelligence artificielle sur ces données est au cœur des débats actuels. Nos travaux montrent qu'une connaissance experte reste nécessaire pour déterminer des catégories relevant du jugement (prescriptions appropriées ou non). La recherche sur ces données massives en santé devra ainsi continuer à s'appuyer sur l'expertise médicale pour devenir un outil au service de la lutte contre l'antibiorésistance.

Ces travaux ont bénéficié d'un soutien rapide et fort des sociétés savantes françaises en gériatrie et en infectiologie, témoignant du dynamisme en France sur cette thématique. L'intégration de nos résultats dans des systèmes d'aide à la décision informatisés ou dans les systèmes d'exploitation des données massives en santé pourrait aider la recherche et l'infectiologie française à garder une place dans le leadership de la lutte contre l'antibiorésistance.

Chapitre VII.

Références

- Adis Medical Writers. (2014). Manage catheter-related urinary tract infection in the elderly in long-term care by limiting catheter use and avoiding the inappropriate use of antimicrobials. *Drugs and Therapy Perspectives*, 30(7), 256-261. <https://doi.org/10.1007/s40267-014-0130-8>
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament. (2016). *Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015.*
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (2014). *L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013.* Consulté à l'adresse ANSM website:
http://ansm.sante.fr/content/download/69355/884959/version/1/file/ANSM_rapport_consommation_antibio+2013.pdf
- Akpan, M. R., Ahmad, R., Shebl, N. A., & Ashiru-Oredope, D. (2016). A Review of Quality Measures for Assessing the Impact of Antimicrobial Stewardship Programs in Hospitals. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 5(1). <https://doi.org/10.3390/antibiotics5010005>
- Alfandari, S., Robert, J., Péan, Y., Rabaud, C., Bedos, J. P., Varon, E., ... Gauzit, R. (2015). Antibiotic use and good practice in 314 French hospitals: The 2010 SPA2 prevalence study. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 45(11-12), 475-480. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2015.10.001>
- ANSM. (2012). *Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France* (p. 25).
- Baclet, N., Ficheur, G., Alfandari, S., Ferret, L., Senneville, E., Chazard, E., & Beuscart, J.-B. (2017). Explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions of antibiotics in older patients: A compilation derived from a systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(5), 640-648. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.08.011>
- Beuscart, J.-B., Genin, M., Dupont, C., Verloop, D., Duhamel, A., Defebvre, M.-M., & Puisieux, F. (2017). Potentially inappropriate medication prescribing is associated with socioeconomic factors: A spatial analysis in the French Nord-Pas-de-Calais Region. *Age and Ageing*, 46(4), 607-613. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw245>

- Binda, F., Tebano, G., Kallen, M. C., ten Oever, J., Hulscher, M. E., Schouten, J. A., & Pulcini, C. (2019). Nationwide survey of hospital antibiotic stewardship programs in France. *Médecine et Maladies Infectieuses*. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.09.007>
- Boel, J., Søgaaard, M., Andreasen, V., Jarløv, J. O., & Arpi, M. (2015). Evaluating antibiotic stewardship programs in patients with bacteremia using administrative data: A cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, *34*(7), 1475-1484. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2378-x>
- Boulkedid, R., Abdoul, H., Loustau, M., Sibony, O., & Alberti, C. (2011). Using and Reporting the Delphi Method for Selecting Healthcare Quality Indicators: A Systematic Review. *PLoS ONE*, *6*(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020476>
- Brook, R. H. (1977). Quality—Can We Measure It? *New England Journal of Medicine*, *296*(3), 170-172. <https://doi.org/10.1056/NEJM197701202960311>
- By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. (2019). American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *67*(4), 674-694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
- Campbell, S. M., & Cantrill, J. A. (2001). Consensus methods in prescribing research. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *26*(1), 5-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2001.00331.x>
- Carlet, J., & Le Coz, P. (2015). *Tous ensemble, sauvons les antibiotiques—Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques*. 150.
- Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. (2015). *State of the World's Antibiotics, 2015*. CDDEP: Washington, D.C.
- Clifford, K. M., Dy-Boarman, E. A., Haase, K. K., Maxvill, K. (Hesch), Pass, S., & Alvarez, C. A. (2016). Challenges with Diagnosing and Managing Sepsis in Older Adults. *Expert review of anti-infective therapy*, *14*(2), 231-241. <https://doi.org/10.1586/14787210.2016.1135052>

- Clifton, N. J., Raghavan, U., Birkin, J., & Jones, N. S. (2009). Prescribing antibiotics for sore throat: Adherence to guidelines in patients admitted to hospital. *Postgraduate Medical Journal*, 85(1005), 347-351. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.076059>
- Dalkey, N. C. (1969). The Delphi Method [Product Page]. Consulté 15 mai 2019, à l'adresse https://www.rand.org/pubs/research_memoranda/RM5888.html
- Dalton, K., O'Brien, G., O'Mahony, D., & Byrne, S. (2018). Computerised interventions designed to reduce potentially inappropriate prescribing in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*, 47(5), 670-678. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy086>
- Davey, P., Brown, E., Charani, E., Fenelon, L., Gould, I. M., Holmes, A., ... Wilcox, M. (2013). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. In The Cochrane Collaboration (Éd.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub3>
- Diamond, I. R., Grant, R. C., Feldman, B. M., Pencharz, P. B., Ling, S. C., Moore, A. M., & Wales, P. W. (2014). Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, 67(4), 401-409. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.12.002>
- DREES. (2015). *Hospitalisation de court séjour: Quels motifs de recours en 2013?* (Etudes et Résultats N° 0928).
- Dylis, A., Boureau, A. S., Coutant, A., Batard, E., Javaudin, F., Berrut, G., ... Chapelet, G. (2019). Antibiotics prescription and guidelines adherence in elderly: Impact of the comorbidities. *BMC Geriatrics*, 19(1), 291. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1265-1>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2018a). *Antimicrobial consumption*. In: *ECDC. Annual epidemiological report 2017* (p. 23). Stockholm.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2018b). *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017* (p. 108). Stockholm.

- European Union, European Centre for Disease Prevention and Control, European Union, & European Medicines Agency. (2009). *The bacterial challenge : Time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and development of new antibacterial agents*. Luxembourg: EUR-OP.
- Gauzit, R., Pean, Y., Alfandari, S., Bru, J.-P., Bedos, J.-P., Rabaud, C., & Robert, J. (2015). Carbapenem use in French hospitals : A nationwide survey at the patient level. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 46(6), 707-712. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.08.013>
- Gavazzi, G., Herrmann, F., & Krause, K.-H. (2004). Aging and Infectious Diseases in the Developing World. *Clinical Infectious Diseases*, 39(1), 83-91. <https://doi.org/10.1086/421559>
- Gavazzi, G., & Krause, K.-H. (2002). Ageing and infection. *The Lancet. Infectious Diseases*, 2(11), 659-666.
- Goffinet, N., Lecadet, N., Cousin, M., Peron, C., Hardouin, J.-B., Batard, E., & Montassier, E. (2014). Increasing use of third-generation cephalosporins for pneumonia in the emergency department : May some prescriptions be avoided? *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 33(7), 1095-1099. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2049-3>
- Guaraldo, L., Cano, F. G., Damasceno, G. S., & Rozenfeld, S. (2011). Inappropriate medication use among the elderly : A systematic review of administrative databases. *BMC Geriatrics*, 11, 79. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-11-79>
- Hamilton, H. J., Gallagher, P. F., & O'Mahony, D. (2009). Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatrics*, 9, 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-9-5>
- Hanlon, J. T., Schmader, K. E., Samsa, G. P., Weinberger, M., Uttech, K. M., Lewis, I. K., ... Feussner, J. R. (1992). A method for assessing drug therapy appropriateness. *Journal of Clinical Epidemiology*, 45(10), 1045-1051.

- Hanretty, A. M., & Gallagher, J. C. (2018). Shortened Courses of Antibiotics for Bacterial Infections : A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 38(6), 674-687.
<https://doi.org/10.1002/phar.2118>
- Harman, N. L., Bruce, I. A., Callery, P., Tierney, S., Sharif, M. O., O'Brien, K., & Williamson, P. R. (2013). MOMENT – Management of Otitis Media with Effusion in Cleft Palate : Protocol for a systematic review of the literature and identification of a core outcome set using a Delphi survey. *Trials*, 14, 70. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-70>
- Haut Conseil de la Santé Publique. (2013). *Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe)*.
- Haute Autorité de Santé. (2008). *Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé*.
- Hedna, K., Hakkarainen, K. M., Gyllensten, H., Jönsson, A. K., Petzold, M., & Hägg, S. (2015). Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly : A population-based study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(12), 1525-1533.
<https://doi.org/10.1007/s00228-015-1950-8>
- Hicks, L. A., Taylor, T. H., & Hunkler, R. J. (2013). More on U.S. outpatient antibiotic prescribing, 2010. *The New England Journal of Medicine*, 369(12), 1175-1176.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc1306863>
- Hill-Taylor, B., Sketris, I., Hayden, J., Byrne, S., O'Sullivan, D., & Christie, R. (2013). Application of the STOPP/START criteria : A systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 38(5), 360-372.
<https://doi.org/10.1111/jcpt.12059>
- Hill-Taylor, B., Walsh, K. A., Stewart, S., Hayden, J., Byrne, S., & Sketris, I. S. (2016). Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially

- inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria : Systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 41(2), 158-169.
<https://doi.org/10.1111/jcpt.12372>
- Ho, B. P., Lau, T. T., Balen, R. M., Naumann, T. L., & Jewesson, P. J. (2005). The impact of a pharmacist-managed dosage form conversion service on ciprofloxacin usage at a major Canadian teaching hospital : A pre- and post-intervention study. *BMC Health Services Research*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/1472-6963-5-48>
- Holt, S., Schmiedl, S., & Thürmann, P. A. (2010). Potentially inappropriate medications in the elderly : The PRISCUS list. *Deutsches Arzteblatt International*, 107(31-32), 543-551.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0543>
- Humphrey-Murto, S., Varpio, L., Wood, T. J., Gonsalves, C., Ufholz, L.-A., Mascioli, K., ... Foth, T. (2017). The Use of the Delphi and Other Consensus Group Methods in Medical Education Research : A Review. *Academic Medicine: Journal of the Association of American Medical Colleges*, 92(10), 1491-1498.
<https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000001812>
- INSEE. (2018). *Population par âge – Tableaux de l'économie française* | Insee. Consulté à l'adresse <https://insee.fr/fr/statistiques/3303333?sommaire=3353488>
- Izaryk, K., & Skarakis-Doyle, E. (2017). Using the Delphi Technique to Explore Complex Concepts in Speech-Language Pathology : An Illustrative Example From Children's Social Communication. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 26(4), 1225-1235.
https://doi.org/10.1044/2017_AJSLP-16-0046
- Laroche, M.-L., Charmes, J.-P., & Merle, L. (2007). Potentially inappropriate medications in the elderly : A French consensus panel list. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 63(8), 725-731. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0324-2>

- Lesprit, P., Duong, T., Girou, E., Hemery, F., & Brun-Buisson, C. (2009). Impact of a computer-generated alert system prompting review of antibiotic use in hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(5), 1058-1063. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp062>
- Likert, R. (1932). *A technique for the measurement of attitudes* (Archives of Psychology, Vol. 22). Consulté à l'adresse <https://www.scribd.com/document/274260819/1932-Likert-A-Technique-for-the-Measurement-of-Attitudes-pdf>
- Lozniewski, A., & Rabaud, C. (2010). *Résistance bactérienne aux antibiotiques—Fiches conseils pour la prévention du risque infectieux – Infections associées aux soins*. CCLIN Sud-Est.
- McMillan, S. S., King, M., & Tully, M. P. (2016). How to use the nominal group and Delphi techniques. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 38, 655-662. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0257-x>
- Milholland, A. V., Wheeler, S. G., & Heieck, J. J. (1973). Medical assessment by a Delphi group opinion technic. *The New England Journal of Medicine*, 288(24), 1272-1275. <https://doi.org/10.1056/NEJM197306142882405>
- Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. INSTRUCTION N° DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS/2015/212 du 19 juin 2015 relative à la mise en oeuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des Agences régionales de santé. , NOR : AFSP1514775J § (2015).
- Montassier, E., Kenzi, A., Porcheret, A. S., Potel, G., & Batard, E. (2012). Effect of early reassessment of antimicrobial prescription on antibiotic use in acute respiratory tract infections. *International Journal of Infectious Diseases*, 16(1), e73-e74. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.09.006>
- Mor, A., Frøslev, T., Thomsen, R. W., Oteri, A., Rijnbeek, P., Schink, T., ... Søgaaard, M. (2015). Antibiotic use varies substantially among adults: A cross-national study from five European Countries in the ARITMO project. *Infection*, 1-20. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0768-8>

- Motter, F. R., Fritzen, J. S., Hilmer, S. N., Paniz, É. V., & Paniz, V. M. V. (2018). Potentially inappropriate medication in the elderly : A systematic review of validated explicit criteria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *74*(6), 679-700. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2446-0>
- Mullen, P. M. (2003). Delphi : Myths and reality. *Journal of Health Organization and Management*, *17*(1), 37-52. <https://doi.org/10.1108/14777260310469319>
- Muller, A., Romand, K., Suplisson, D., Nattero, J. F., Leroy, J., & Bertrand, X. (2019). Impact of a long-term antibiotic stewardship program targeting fluoroquinolones in a French local hospital. *Médecine et Maladies Infectieuses*, *49*(6), 442-446. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.10.006>
- O'Mahony, D., O'Sullivan, D., Byrne, S., O'Connor, M. N., Ryan, C., & Gallagher, P. (2015). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people : Version 2. *Age and Ageing*, *44*(2), 213-218. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>
- O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally. Final report and recommendations. *The review on antimicrobial resistance*.
- Palacios-Ceña, D., Hernández-Barrera, V., Jiménez-Trujillo, I., Serrano-Urrea, R., Fernández-de-las-Peñas, C., & Carrasco-Garrido, P. (2017). Time trends in antibiotic consumption in the elderly : Ten-year follow-up of the Spanish National Health Survey and the European Health Interview Survey for Spain (2003–2014). *PLOS ONE*, *12*(11), e0185869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185869>
- Plachouras, D., Iosifidis, E., & Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten. (2017). *Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans*. Consulté à l'adresse <http://dx.doi.org/10.2900/9621>
- Pulcini, C., Botelho-Nevers, E., Dyar, O. J., & Harbarth, S. (2014). The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *20*(10), 963-972. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12751>

- Pulcini, Céline, Bush, K., Craig, W. A., Frimodt-Møller, N., Grayson, M. L., Mouton, J. W., ... Gyssens, I. C. (2012). Forgotten Antibiotics : An Inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia. *Clinical Infectious Diseases*, 54(2), 268-274. <https://doi.org/10.1093/cid/cir838>
- Recommendation Group of the SPILF. (2017). Proposal for shorter antibiotic therapies. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 47(2), 92-141. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.01.007>
- Review on Antimicrobial Resistance. (2014). *Antimicrobial Resistance : Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. Consulté à l'adresse http://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
- Santos, A. P. a. L., Silva, D. T., Alves-Conceição, V., Antonioli, A. R., & Lyra, D. P. (2015). Conceptualizing and measuring potentially inappropriate drug therapy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12246>
- Scott, I. A., Pillans, P. I., Barras, M., & Morris, C. (2018). Using EMR-enabled computerized decision support systems to reduce prescribing of potentially inappropriate medications : A narrative review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 9(9), 559-573. <https://doi.org/10.1177/2042098618784809>
- Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Gherzi, D., Liberati, A., Petticrew, M., ... Stewart, L. A. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 : Elaboration and explanation. *BMJ*, 349, g7647. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>
- Sinha, I. P., Smyth, R. L., & Williamson, P. R. (2011). Using the Delphi Technique to Determine Which Outcomes to Measure in Clinical Trials : Recommendations for the Future Based on a Systematic Review of Existing Studies. *PLoS Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000393>

- Soiza, R. L., Subbarayan, S., Antonio, C., Cruz-Jentoft, A. J., Petrovic, M., Gudmundsson, A., & O'Mahony, D. (2017). The SENATOR project : Developing and trialling a novel software engine to optimize medications and nonpharmacological therapy in older people with multimorbidity and polypharmacy. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 8(3), 81-85. <https://doi.org/10.1177/2042098616675851>
- Spinewine, A., Schmader, K. E., Barber, N., Hughes, C., Lapane, K. L., Swine, C., & Hanlon, J. T. (2007). Appropriate prescribing in elderly people : How well can it be measured and optimised? *Lancet (London, England)*, 370(9582), 173-184. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61091-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61091-5)
- Stalmeijer, R. E., McNaughton, N., & Van Mook, W. N. K. A. (2014). Using focus groups in medical education research : AMEE Guide No. 91. *Medical Teacher*, 36(11), 923-939. <https://doi.org/10.3109/0142159X.2014.917165>
- Tacconelli, E., Sifakis, F., Harbarth, S., Schrijver, R., van Mourik, M., Voss, A., ... EPI-Net COMBACTE-MAGNET Group. (2018). Surveillance for control of antimicrobial resistance. *The Lancet. Infectious Diseases*, 18(3), e99-e106. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30485-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30485-1)
- Tenover, F. C. (2006). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *The American Journal of Medicine*, 119(6), S3-S10. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.011>
- Thuong, M., Shortgen, F., Zazempa, V., Girou, E., Soussy, C. J., & Brun-Buisson, C. (2000). Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals : The importance of empirical therapy and assisted re-evaluation. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(3), 501-508.
- Tong, A., Sainsbury, P., & Craig, J. (2007). Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ) : A 32-item checklist for interviews and focus groups. *International Journal for Quality in Health Care*, 19(6), 349-357. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzm042>

- Wang, S., Pulcini, C., Rabaud, C., Boivin, J.-M., & Birgé, J. (2015). Inventory of antibiotic stewardship programs in general practice in France and abroad. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 45(4), 111-123. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2015.01.011>
- WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance, & World Health Organization. (2017). *Critically important antimicrobials for human medicine : Ranking of antimicrobial agents for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use*. Consulté à l'adresse <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255027/1/9789241512220-eng.pdf>
- Willems, L., Denckens, P., Philips, H., Henriquez, R., & Remmen, R. (2012). Can we improve adherence to guidelines for the treatment of lower urinary tract infection? A simple, multifaceted intervention in out-of-hours services. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(12), 2997-3000. <https://doi.org/10.1093/jac/dks336>
- Willemsen, I., Groenhuijzen, A., Bogaers, D., Stuurman, A., Keulen, P. van, & Kluytmans, J. (2007). Appropriateness of Antimicrobial Therapy Measured by Repeated Prevalence Surveys. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(3), 864. <https://doi.org/10.1128/AAC.00994-06>
- World Health Organization. (2014). *Antimicrobial Resistance : Global Report on Surveillance*. WHO.
- World Health Organization. (2015). *Global action plan on antimicrobial resistance*. Consulté à l'adresse World Health Organization website: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1
- World Health Organization. (2016). *Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens*.

Chapitre VIII.

Annexes

Annexe 1. Liste des mots-clés utilisés pour les 600 requêtes de la revue systématique de la littérature

Concept	Termes et synonymes
1) Prescriptions potentiellement inappropriées *	Appropriate Prescribing, Inappropriate Prescribed, Appropriateness of medications, Inappropriate Prescribing, Appropriateness of Prescribing, Inappropriate Prescriptions, Drug Therapy Problems, Inappropriate Use of Medicines, Drugs Considered Potentially Inappropriate for Elders, Medication Appropriateness, Drugs to be Avoided in the Elderly, Medications Inappropriate, Inappropriate Drug Prescribing, Pharmacological Inappropriateness, Inappropriate Drug Prescriptions, Pharmacologically Inappropriate Prescriptions, Inappropriate Drug Use, Potential Drug Therapy Problems, Inappropriate Drugs, Potentially Harmful Medications, Inappropriate Medication, Potentially Inappropriate Drug Prescribing, Inappropriate Medication Prescribing, Potentially Inappropriate Drug, Inappropriate Medication Use, Potentially Inappropriate Drug Therapy Prescribing, Inappropriate Medicines, Potentially Inappropriate Prescription
2) Antibiotique	Antimicrobial; Anti infective agents; Antibiotics; Anti bacterial agents
3) Personne âgée	Aged; elderly; geriatric; older; older people
Chaque requête = 1 AND 2 AND 3 = 600 requêtes distinctes	

* Santos AP a. L et al., 2015

Annexe 2. Verbatim des définitions explicites de PPI-atb extraites des articles scientifiques sélectionnés (revue systématique de la littérature)

N	Verbatim de chaque définition explicite	Références	Inclusion spécifique de personnes âgées
1	<p>Antibiotic for nasopharyngitis (common cold), acute laryngitis and tracheitis To compare antibiotic prescription rates for conditions that rarely or never benefit from antibiotic therapy, <u>we designated antibiotic-nonresponsive conditions as URIs and bronchitis</u></p>	(3)	
	<p><u>Non-antibiotic appropriate diagnoses</u> : Non-streptococcal pharyngitis, Influenza, Acute bronchitis, <u>Non-specific upper respiratory-tract infection</u></p>	(8)	
	<p><u>The use of antibiotics for the common cold is not recommended</u></p>	(9)	
	<p><u>(Cited in table) Study Diagnosis Codes for Antibiotic-Inappropriate diagnoses :</u> <u>460.x Acute nasopharyngitis, 465.8 Acute laryngitis without obstruction, 465.0 Acute laryngopharyngitis, 466.x Acute bronchitis, 465.8 Acute upper respiratory tract infections of other multiple sites, 465.9 Acute upper respiratory tract infections not otherwise specified, 490.x Bronchitis not specified as acute or chronic, 462.xx Non-streptococcal pharyngitis, 487.1 Influenza with other respiratory manifestations</u></p>	(10)	
	<p>Strong evidence of and policy concerns about overuse of antibiotic therapies for common viral conditions. <u>Measure the number of patients with the diagnoses common cold or URTI who had filled at least 1 prescription for an antibiotic.</u></p>	(1)	
	<p><u>Non-antibiotic appropriate Acute Respiratory Tract (ART) diagnoses (Included in Peer Comparison and Primary Outcome Assessment) : Acute nasopharyngitis (common cold) ; Acute laryngitis and tracheitis ; Acute laryngeopharyngitis/acute upper respiratory infection ; Acute bronchitis ; Bronchitis not specified as acute or chronic ; Influenza ARTI diagnosis (antibiotic inappropriate): Acute nasopharyngitis ; Unspecified upper respiratory tract infection ; Bronchitis or bronchiolitis ; Viral pneumonia ; Influenza Clinical Syndrome / Empirical Antimicrobial :</u></p>	(2)	
	<p><u>Coryza, Common cold, Pharyngitis / None</u></p>	(5)	X
	<p>Acute bronchitis / Most cases viral, no antibiotics indicated</p>		
	<p><u>Non-specific Acute Respiratory Infections (Croup Influenza Common cold), Acute Bronchitis : No antibiotics</u></p>	(6)	
	<p><u>The diagnoses were categorized into 3 groups according to appropriateness of antibiotic use with labels stating: (1) “never indicated” (acute bronchitis and colds/ upper respiratory tract infection); (2) “sometimes indicated” (sinusitis and uncharacterized otitis media or pharyngitis); and (3) “always indicated” (streptococcal pharyngitis, acute otitis media, and pneumonia).</u></p>	(7)	
	<p><u>The other poster listed diagnoses for which antibiotics were not indicated (Upper Respiratory tract Infection (URI), rhinosinusitis with less than 7 symptom days, and acute bronchitis)</u></p>	(11)	
	<p><u>We created 2 samples for analysis: a broadly defined set of acute respiratory tract infection ARTIs and a narrowly defined set that restricted cases to ARTI diagnoses in which antibiotic therapy is nearly always inappropriate (ie, nasopharyngitis, ARTI, acute bronchitis)</u></p>	(12)	

N	Verbatim de chaque définition explicite	Références	Inclusion spécifique de personnes âgées
	<u>Antibiotics are still overused for many infections with a predominantly viral etiology such as nasopharyngitis, acute bronchitis, and nonspecific upper respiratory tract infections (URIs)</u>	(13)	
	The remaining subgroup consisted of <u>patients with a diagnosis of cold, URI, or acute bronchitis who did not have a diagnosis for which an antibiotic might have been justified.</u>	(14)	
	<u>For viral URIs, such as nonspecific URI, acute bronchitis, rhinitis, or influenza, the Guideline emphasizes that antibiotics should not be given unless patients have high fever, severe cough, or abscesses.</u>	(15)	
	<u>Measures of Inappropriate Care : prescribing Antibiotics for upper respiratory-tract infection</u>	(16)	
	<u>Recent systematic reviews have demonstrated no benefit for antibiotics in the management of the common cold, acute purulent rhinitis, or acute bronchitis</u>	(17)	
	<u>In some cases for diagnoses for which antibiotic therapy is not recommended. Examples of this are acute URTI and acute bronchitis, where current evidence-based guidelines do not recommend the use of antibiotic therapy.</u>	(18)	
	<u>Antibiotics should not be used to treat nonspecific upper respiratory tract infections in adults, since antibiotics do not improve illness resolution. Antibiotic treatment of uncomplicated acute bronchitis is not recommended because most patients have a self-limiting viral illness.</u>	(19)	
	<u>Prescription of an antibiotic was labeled inappropriate for RTI visits for which an ICD-9-CM code was recorded for viral RTI (460, 462–465), viral bronchitis (466, 490), viral pneumonia and influenza (480, 487), or pleurisy (511).</u>	(20)	
	<u>URTI diagnoses or symptoms for which antibiotic treatment is not justified include cold, chills, chest pain, cough, running nose, allergy, rhinitis, asthma and flu.</u>	(21)	
	<u>common situations in which systemic antibiotics are generally not indicated: upper respiratory infection (common cold)</u>	(22)	X
	<u>Upper respiratory tract infections or nasopharyngitis and colds are conditions that are most likely caused by viruses ... and therefore do not require antibiotics</u>	(23)	
	<u>Clinical situations in which antibiotics are often prescribed inappropriately are viral respiratory infections and asymptomatic bacteriuria, whereas antibiotic treatment for these conditions is not recommended.</u>	(24)	X
	<u>We included any encounter with a primary or secondary diagnosis of an upper RTI that is generally viral in etiology and does not require antibiotic therapy based on Evidence based practice guidelines.^{12,13} This included acute nasopharyngitis (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification [ICD-9-CM] code 460), laryngitis without obstruction (ICD-9-CM code 464.00), unspecified upper RTI (ICD-9-CM codes 465.0, 465.8, or 465.9), acute bronchitis (ICD-9-CM code 466.0), bronchiolitis (ICD-9-CM codes 466.1, 466.11, 466.19), viral pneumonia (ICD-9-CM codes 480.0, 480.1, 480.2, 480.3, 480.8, 480.9), and influenza (ICD-9-CM codes 487.0, 487.1, 487.8, 488.1).</u>	(25)	
	The majority of visits to outpatient clinics and emergency rooms are for URTIs. Given that these illnesses are mostly viral in origin, such use of antibiotics is considered largely inappropriate.	(26)	
	Most ARIs are self-limited viral illnesses that are not responsive to antibiotics, with antibiotics only considered appropriate if there are signs of pneumonia (eg, rales, high fever), bacterial sinusitis, or other bacterial infection.	(27)	
	<u>The two principal messages given were to avoid the use of antibiotics for suspected viral respiratory infections, such as the common cold, influenza, and acute bronchitis</u>	(28)	
	<u>Three vignettes described ARIs not requiring antibiotics (acute non-bacterial pharyngitis, acute bronchitis, and acute nasopharyngitis)</u>	(29)	

N	Verbatim de chaque définition explicite	Références	Inclusion spécifique de personnes âgées
2	<p>Doxycycline in acute pharyngitis <u>In many cases, physicians applied doxycycline – a drug which is ineffective in acute pharyngitis</u> and tonsillitis. In 10.7% of patients, doxycycline was used – a drug ineffective in sinusitis.</p>	(9)	
3	<p>Antibiotic for Influenza unless patients have high fever, severe cough, or abscesses <u>Non-antibiotic appropriate diagnoses</u> : Non-streptococcal pharyngitis, <u>Influenza</u>, Acute bronchitis, Non-specific upper respiratory-tract infection <u>(Cited in table) Study Diagnosis Codes for Antibiotic-Inappropriate diagnoses</u> : 460.x Acute nasopharyngitis, 465.8 Acute laryngitis without obstruction, 465.0 Acute laryngopharyngitis, 466.x Acute bronchitis, 465.8 Acute upper respiratory tract infections of other multiple sites, 465.9 Acute upper respiratory tract infections not otherwise specified, 490.x Bronchitis not specified as acute or chronic, 462.xx Non-streptococcal pharyngitis, <u>487.1 Influenza with other respiratory manifestations</u> <u>Non-antibiotic appropriate Acute Respiratory Tract (ART) diagnoses (Included in Peer Comparison and Primary Outcome Assessment)</u> : Acute nasopharyngitis (common cold) ; Acute laryngitis and tracheitis ; Acute laryngeopharyngitis/acute upper respiratory infection ; Acute bronchitis ; Bronchitis not specified as acute or chronic ; <u>Influenza ARTI diagnosis (antibiotic inappropriate)</u>: Acute nasopharyngitis ; Unspecified upper respiratory tract infection ; Bronchitis or bronchiolitis ; Viral pneumonia ; <u>Influenza For viral URIs, such as nonspecific URI, acute bronchitis, rhinitis, or influenza</u>, the Guideline emphasizes that antibiotics should not be given unless patients have high fever, severe cough, or abscesses. <u>Prescription of an antibiotic was labeled inappropriate for RTI visits for which an ICD-9-CM code was recorded for</u> viral RTI (460, 462–465), viral bronchitis (466, 490), viral pneumonia and <u>influenza (480, 487)</u>, or pleurisy (511). <u>common situations in which systemic antibiotics are generally not indicated: suspected or proven influenza in the absence of a secondary infection</u> <u>We included any encounter with a primary or secondary diagnosis of an upper RTI that is generally viral in etiology and does not require antibiotic therapy</u> based on Evidence based practice guidelines.^{12,13} This included acute nasopharyngitis (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification [ICD-9-CM] code 460), laryngitis without obstruction (ICD-9-CM code 464.00), unspecified upper RTI (ICD-9-CM codes 465.0, 465.8, or 465.9), acute bronchitis (ICD-9-CM code 466.0), bronchiolitis (ICD-9-CM codes 466.1, 466.11, 466.19), viral pneumonia (ICD-9-CM codes 480.0, 480.1, 480.2, 480.3, 480.8, 480.9), and influenza (ICD-9-CM codes 487.0, 487.1, 487.8, 488.1). <u>The two principal messages given were to avoid the use of antibiotics for suspected viral respiratory infections, such as the common cold, influenza, and acute bronchitis</u> <u>Antiviral medications reduce the duration of influenza symptom. In contrast, inappropriate antibiotics are, by definition, without benefits, but increase costs, adverse event rates.</u> Guidelines on clinical management of pandemic influenza patients recommend antibiotic prescribing only among patients who: 1.experience worsening of influenza symptoms (eg, increasing breathlessness or recrudescence fever) during the course of illness; 2. have severe preexisting illness or chronic obstructive pulmonary disease; or 3. have influenza-related pneumonia or are at a high risk of developing influenza-related complications or secondary infections (eg, respiratory disorders, heart disease, renal disease). <u>While these recommendations were made in the context of pandemic influenza, antibiotic use is generally not recommended among “seasonal” influenza patients with uncomplicated influenza either</u></p>	(8) (10) (2) (4) (15) (20) (22) (25) (28) (30) (31)	X

N	Verbatim de chaque définition explicite	Références	Inclusion spécifique de personnes âgées
9	Systemic antimicrobials for uncomplicated acute otitis externa: unless there is extension outside the ear canal or the presence of specific host factors that indicate a need for systemic treatment	(33)	
	<u>Inappropriate antibiotic prescribing :</u> Acute sinusitis : Duration of symptoms ≤ 5 days AND no fever ; <u>Acute otitis media :</u> <u>Duration of symptoms ≤ 3 days AND no purulent ear secretion;</u> Acute pharyngotonsillitis : Fulfil < 2 Centor criteria OR a negative Strep-A test.		
	For acute otitis externa (AOE): Clinicians should not prescribe systemic antimicrobials as initial therapy for diffuse, uncomplicated acute AOE unless there is extension outside the ear canal or the presence of specific host factors that would indicate a need for systemic therapy.	(36)	
10	Erythromycin as an empirical treatment in acute otitis media	(37)	
	We consider that erythromycin does not have a place in the empiric treatment of acute otitis media (AOM), either as a first or a second line of therapy. There is no place today for TMP-SMX in the empiric treatment of AOM, either as first or second line.		
11	Trimethoprim-sulfamethoxazole as an empirical treatment in acute otitis media	(37)	
	We consider that erythromycin does not have a place in the empiric treatment of acute otitis media (AOM), either as a first or a second line of therapy. <u>There is no place today for TMP-SMX in the empiric treatment of AOM, either as first or second line.</u>		
12	Antibiotics for bronchitis	(3)	
	To compare antibiotic prescription rates for conditions that rarely or never benefit from antibiotic therapy, <u>we designated antibiotic-nonresponsive conditions as URIs and bronchitis</u>		
	<u>Non-antibiotic appropriate diagnoses :</u> Non-streptococcal pharyngitis, Influenza, <u>Acute bronchitis</u> , Non-specific upper respiratory-tract infection	(8)	
	<u>(Cited in table) Study Diagnosis Codes for Antibiotic-Inappropriate diagnoses :</u> 460.x Acute nasopharyngitis, 465.8 Acute laryngitis without obstruction, 465.0 Acute laryngopharyngitis, <u>466.x Acute bronchitis</u> , 465.8 Acute upper respiratory tract infections of other multiple sites, 465.9 Acute upper respiratory tract infections not otherwise specified, <u>490.x Bronchitis not specified as acute or chronic</u> , 462.xx Non-streptococcal pharyngitis, 487.1 Influenza with other respiratory manifestations	(10)	
	<u>Non-antibiotic appropriate Acute Respiratory Tract (ART) diagnoses (Included in Peer Comparison and Primary Outcome Assessment) :</u> Acute nasopharyngitis (common cold) ; Acute laryngitis and tracheitis ; Acute laryngeopharyngitis/acute upper respiratory infection ; <u>Acute bronchitis ; Bronchitis not specified as acute or chronic ;</u> Influenza	(2)	
	<u>ARTI diagnosis (antibiotic inappropriate):</u> Acute nasopharyngitis ; Unspecified upper respiratory tract infection ; <u>Bronchitis or bronchiolitis ;</u> Viral pneumonia ; Influenza Clinical Syndrome / Empirical Antimicrobial :	(4)	
	Coryza, Common cold, Pharyngitis / None	(5)	X
	<u>Acute bronchitis / Most cases viral, no antibiotics indicated</u>		
	Non-specific Acute Respiratory Infections (Croup Influenza Common cold), <u>Acute Bronchitis : No antibiotics</u>	(6)	
	<u>The diagnoses were categorized into 3 groups according to appropriateness of antibiotic use with labels stating: (1) “never indicated” (acute bronchitis and colds/ upper respiratory tract infection); (2) “sometimes indicated” (sinusitis and uncharacterized otitis media or pharyngitis); and (3) “always indicated” (streptococcal pharyngitis, acute otitis media, and pneumonia).</u>	(7)	
	<u>The other poster listed diagnoses for which antibiotics were not indicated (Upper Respiratory tract Infection (URI), rhinosinusitis with less than 7 symptom days, and acute bronchitis)</u>	(11)	

N	Verbatim de chaque définition explicite	Références	Inclusion spécifique de personnes âgées
	<u>We created 2 samples for analysis: a broadly defined set of acute respiratory tract infection ARTIs and a narrowly defined set that restricted cases to ARTI diagnoses in which antibiotic therapy is nearly always inappropriate (ie, nasopharyngitis, ARTI, acute bronchitis)</u>	(12)	
	<u>Antibiotics are still overused for many infections with a predominantly viral etiology such as nasopharyngitis, acute bronchitis, and nonspecific upper respiratory tract infections (URIs)</u>	(13)	
	The remaining subgroup consisted of patients with a diagnosis of cold, URI, <u>or acute bronchitis who did not have a diagnosis for which an antibiotic might have been justified.</u>	(14)	
	For viral URIs, such as nonspecific URI, <u>acute bronchitis, rhinitis, or influenza, the</u> Guideline emphasizes that antibiotics should not be given unless patients have high fever, severe cough, or abscesses.	(15)	
	<u>Recent systematic reviews have demonstrated no benefit for antibiotics in the management of the common cold, acute purulent rhinitis, or acute bronchitis</u>	(17)	
	<u>In some cases for diagnoses for which antibiotic therapy is not recommended. Examples of this are acute URTI and acute bronchitis, where current evidence-based guidelines do not recommend the use of antibiotic therapy.</u>	(18)	
	Antibiotics should not be used to treat nonspecific upper respiratory tract infections in adults, since antibiotics do not improve illness resolution. <u>Antibiotic treatment of uncomplicated acute bronchitis is not recommended because most patients have a self-limiting viral illness.</u>	(19)	
	<u>Prescription of an antibiotic was labeled inappropriate for RTI visits for which an ICD-9-CM code was recorded for viral RTI (460, 462–465), viral bronchitis (466, 490), viral pneumonia and influenza (480, 487), or pleurisy (511).</u>	(20)	
	<u>common situations in which systemic antibiotics are generally not indicated: bronchitis or asthma in an individual who does not have chronic obstructive pulmonary disease</u>	(22)	X
	<u>We included any encounter with a primary or secondary diagnosis of an upper RTI that is generally viral in etiology and does not require antibiotic therapy based on Evidencebased practice guidelines.^{12,13} This included acute nasopharyngitis (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification [ICD-9-CM] code 460), laryngitis without obstruction (ICD-9-CM code 464.00), unspecified upper RTI (ICD-9-CM codes 465.0, 465.8, or 465.9), acute bronchitis (ICD-9-CM code 466.0), bronchiolitis (ICD-9-CM codes 466.1, 466.11, 466.19), viral pneumonia (ICD-9-CM codes 480.0, 480.1, 480.2, 480.3, 480.8, 480.9), and influenza (ICD-9-CM codes 487.0, 487.1, 487.8, 488.1).</u>	(25)	
	<u>The two principal messages given were to avoid the use of antibiotics for suspected viral respiratory infections, such as the common cold, influenza, and acute bronchitis.</u>	(28)	
	<u>Three vignettes described ARIs not requiring antibiotics (acute non-bacterial pharyngitis, acute bronchitis, and acute nasopharyngitis)</u>	(29)	
	<u>We considered the use of antimicrobials unjustified for the treatment of bronchitis in the absence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</u>	(38)	X
	<u>Both settings had high rates of inappropriate prescribing for conditions such as bronchitis</u>	(39)	
	Because of the risk of antibiotic resistance and of <i>Clostridium difficile</i> infection in the community, antibiotics should not be routinely used in the treatment of acute bronchitis.	(40)	
	National guidelines and performance measures, based on randomized controlled trials and meta-analyses, recommend avoiding antibiotic prescribing for patients with acute cough/acute bronchitis.	(41)	

N	Verbatim de chaque définition explicite	Références	Inclusion spécifique de personnes âgées
13	Antibiotics in the prophylaxis of AECOPD For Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD): Currently, there is no evidence to support the use of prophylactic antibiotics in the prevention of AECOPD	(42)	
14	Antibiotics for viral pneumonia or pleurisy <u>ARTI diagnosis (antibiotic inappropriate):</u> Acute nasopharyngitis ; Unspecified upper respiratory tract infection ; Bronchitis or bronchiolitis ; <u>Viral pneumonia</u> ; Influenza <u>Prescription of an antibiotic was labeled inappropriate for RTI visits for which an ICD-9-CM code was recorded for viral RTI (460, 462–465), viral bronchitis (466, 490), viral pneumonia and influenza (480, 487), or pleurisy (511).</u> <u>Prescription of an antibiotic was labeled inappropriate for RTI visits for which an ICD-9-CM code was recorded for viral RTI (460, 462–465), viral bronchitis (466, 490), viral pneumonia and influenza (480, 487), or pleurisy (511).</u> <u>We included any encounter with a primary or secondary diagnosis of an upper RTI that is generally viral in etiology and does not require antibiotic therapy based on Evidencebased practice guidelines.^{12,13} This included acute nasopharyngitis (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification [ICD-9-CM] code 460), laryngitis without obstruction (ICD-9-CM code 464.00), unspecified upper RTI (ICD-9-CM codes 465.0, 465.8, or 465.9), acute bronchitis (ICD-9-CM code 466.0), bronchiolitis (ICD-9-CM codes 466.1, 466.11, 466.19), viral pneumonia (ICD-9-CM codes 480.0, 480.1, 480.2, 480.3, 480.8, 480.9), and influenza (ICD-9-CM codes 487.0, 487.1, 487.8, 488.1).</u>	(4) (20) (20) (25)	
15	Antibiotics for infiltrate on a chest X-ray in the absence of clinically significant symptoms common situations in which systemic antibiotics are generally not indicated: infiltrate on chest X-ray in the absence of clinically significant symptoms	(22)	X
16	Antibiotics for respiratory symptoms in advanced dementia at the end of life respiratory symptoms in an individual with advanced dementia receiving palliative care or at the end of life	(22)	X
17	Single agents for community-acquired pneumonia: cefaclor, ceftriaxone, cloxacillin, minocycline, tetracycline, vancomycin, sulphamethoxazole, sulphasalazine, trimethoprim, nitrofurantoïn, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, metronidazole, gentamycin, tobramycin, clindamycin Inappropriate antibiotics prescribed in Alberta for patients subsequently hospitalized for community-acquired pneumonia. Inappropriate single agent or absence of appropriate agent in combination with one of these agents: Cefaclor, ceftriaxone, cloxacillin, minocycline, tetracycline, vancomycin, sulphamethoxazole, sulphasalazine, trimethoprim, nitrofurantoïn, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, metronidazole, gentamycin, tobramycin, clindamycin.	(43)	X
18	Ciprofloxacin for low-risk pneumonia in ambulatory care Low-Risk Pneumonia in Ambulatory Care: Ciprofloxacin must be avoided because it has inadequate activity against <i>S. pneumoniae</i> , and its use may promote resistance to other fluoroquinolones.	(44)	X

N	Verbatim de chaque définition explicite	Références	Inclusion spécifique de personnes âgées
19	Third-generation cephalosporin as a first-line treatment of community pneumonia in patients without a comorbid condition or aged ≤ 65	(45)	
	French national guidelines for pneumonia treatment specify that third-generation cephalosporin should be restricted as a first-line therapy to patients with higher age or comorbid condition. Therefore, we considered that third-generation cephalosporin was not avoidable if prescribed for patients with (i) comorbid condition or age ≥ 65 years, and (ii) either allergy or intolerance to penicillin, failure of aminopenicillin, or treatment with aminopenicillin in the three previous months. The prescription of third-generation cephalosporin was otherwise deemed avoidable		
20	Antibiotics for ABU (with or without a urinary catheter) except for pregnant patients and those undergoing traumatic urologic procedures in which mucosal bleeding is anticipated		
	Do not treat asymptomatic bacteriuria.	(57)	X
	common situations in which systemic antibiotics are generally not indicated: positive urine culture in an asymptomatic individual	(22)	X
	common situations in which systemic antibiotics are generally not indicated: urine culture ordered solely because of change in urine appearance	(22)	X
	common situations in which systemic antibiotics are generally not indicated: nonspecific symptoms or signs not referable to the urinary tract	(22)	X
	<u>Clinical situations in which antibiotics are often prescribed inappropriately are viral respiratory infections and asymptomatic bacteriuria, whereas antibiotic treatment for these conditions is not recommended.</u>	(24)	X
	Published practice guidelines discourage antibiotic use for patients with asymptomatic bacteriuria or candiduria, with the exception of specific patient populations.	(46)	
	Antibiotics are not indicated for the treatment of asymptomatic Urinary tract infections in residents of Long-term Care Facilities (LTCFs)	(47)	X
	Not treating asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly patients	(48)	X
	Antibiotic use for ABU, except for pregnant patients and those undergoing traumatic urologic procedures in which mucosal bleeding is anticipated, is regarded as inappropriate.	(49)	
	Despite ample evidence for, and broad consensus on, the futility of antibiotic therapy for asymptomatic bacteriuria (ASB), physicians tend to prescribe antibiotics for ASB. ASB was defined as significant bacteriuria in the absence of symptoms or in association with symptoms that were pre-existing and/or explained by another condition.	(50)	
	In the absence of signs or symptoms indicative of an UTI, the patient was defined as having ABU. Signs and symptoms of UTI included any one of the following: urgency, dysuria, frequency, suprapubic tenderness, flank pain, costovertebral angle pain and tenderness, rigors, gross hematuria, delirium, and new or worsening fever. Inappropriate antibiotic use was defined as the use of an antibiotic to treat ABU in the absence of pregnancy or urologic procedures when bleeding is anticipated.	(51)	
	For enterococcal bacteriuria: an antibiotic treatment decision was inappropriate if antibiotics were given for ABU (asymptomatic bacteriuria)	(52)	
	Our clinical experience suggested that, in many instances of catheter-associated urinary-tract infection (CAUTI), treatment is given inappropriately (because the condition is asymptomatic) for a condition that we have termed “catheter-associated asymptomatic bacteriuria” (CAABU)	(53)	

N	Verbatim de chaque définition explicite	Références	Inclusion spécifique de personnes âgées
	Asymptomatic bacteriuria was defined by a positive urine culture without signs and symptoms, consistent with the definition of catheter-associated urinary tract infection (CAUTI). Management of ASB was defined as appropriate if no systemic antimicrobial was prescribed and as inappropriate (overtreatment) when any antimicrobial was prescribed	(54)	
	Asymptomatic catheter-acquired infection is not an indication for antimicrobial treatment	(55)	X
	Those patients that fulfilled the study criteria for asymptomatic CAUTI were followed by the investigator for a duration of five days to determine whether antimicrobial therapy was initiated. Inappropriate patient management was defined as therapy with an antimicrobial agent directed against the organism(s) in the urine culture. 'Asymptomatic' was defined as the absence of frequency, dysuria, urgency and suprapubic tenderness.	(56)	
	In the absence of signs or symptoms of UTI, a positive urine culture is labeled asymptomatic bacteriuria (ASB), and antimicrobials are withheld except in pregnancy or prior to a urological procedure with mucosal bleeding.	(58)	
	Antibiotics are not indicated when the resident presents with bacteriuria and no symptoms (aUTIs), as colony forming bacteria are found in 90% of elderly LTCF residents	(59)	X
21	Quinolones for the first-line treatment of lower urinary tract infections Do not treat asymptomatic bacteriuria. <u>Do not use Fluoroquinolones as first-line therapy in order to limit the development of resistance.</u> Do not use Amoxicillin empirically, due to high level resistance	(57)	X
	<u>inappropriate treatments of lower urinary-tract infection (LUTI) according to the Belgian guideline: quinolones, others (i.e. amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, fosfomycin, azithromycin, cefadroxil, cefuroxime, doxycycline, itraconazole and fluconazole)</u>	(60)	
22	Other treatments for the first-line treatment of lower urinary tract infections (amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, fosfomycin, azithromycin, cefadroxil, cefuroxime, doxycycline, itraconazole and fluconazole) Do not treat asymptomatic bacteriuria. Do not use Fluoroquinolones as first-line therapy in order to limit the development of resistance. <u>Do not use Amoxicillin empirically, due to high level resistance</u>	(57)	X
	<u>inappropriate treatments of lower urinary-tract infection (LUTI) according to the Belgian guideline: quinolones, others (i.e. amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, fosfomycin, azithromycin, cefadroxil, cefuroxime, doxycycline, itraconazole and fluconazole)</u>	(60)	
23	Antibiotics for skin wounds without cellulitis, sepsis, or osteomyelitis common situations in which systemic antibiotics are generally not indicated: skin wound without cellulitis, sepsis, or osteomyelitis (regardless of culture result)	(22)	X
24	Antibiotics for small (<5 cm), localized abscess without significant surrounding cellulitis common situations in which systemic antibiotics are generally not indicated: small (<5 cm) localized abscess without significant surrounding cellulitis	(22)	X
25	Antibiotics for decubitus ulcer in an individual at the end of life common situations in which systemic antibiotics are generally not indicated: decubitus ulcer in an individual at the end of life	(22)	X
26	Ceftriaxone for the empirical treatment of skin and soft tissue infections in immunocompetent hosts <u>Empiric ceftriaxone in immunocompetent host was considered inappropriate for skin and soft tissue infection</u>	(61)	

N	Verbatim de chaque définition explicite	Références	Inclusion spécifique de personnes âgées
27	<p>Routine empirical use of antibiotics for infectious diarrhoea For infectious diarrhea: Routine empirical use of antibiotics for infectious diarrhea should be avoided because of the self-limited nature of most cases, the cost of antibiotics, and the potential to worsen the already significant problem of antibiotic resistance of enteric pathogens. For patients with severe invasive or prolonged diarrhea or who are at high risk of complications, such as the elderly, diabetics, cirrhotics, and immunocompromised patients, empirical treatment with a quinolone antibiotic for 3 to 5 days can be considered</p>	(62)	
28	<p>Antibiotics for acute vomiting or diarrhoea in the absence of a positive culture for <i>Shigella</i> or <i>Salmonella</i> or a positive toxin assay for <i>Clostridium difficile</i> Common situations in which systemic antibiotics are generally not indicated: acute vomiting or diarrhea in the absence of a positive culture for <i>Shigella</i> or <i>Salmonella</i> or a positive toxin assay for <i>Clostridium difficile</i>.</p>	(22)	X
29	<p>Single and/or combination therapies which do not cover facultative and aerobic Gram-negative bacteria, anaerobic microorganisms or b-lactamase-producing Gram-negative bacilli for the initial treatment of secondary intra-abdominal infections Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections : Initial antibiotic therapy was considered inappropriate if it did not cover facultative and aerobic Gram-negative bacteria plus anaerobic microorganisms. Thus, inappropriate therapies comprised single therapies and/or combination regimens that failed to cover b-lactamase producing Gram-negative bacilli.</p>	(63)	
30	<p>Antibiotics for acute dental pain: unless patient have facial swelling, lymphadenopathy, limited mouth opening, raised temperature, difficulty swallowing or ANUG For acute dental pain : antibiotics were considered to be inappropriate if the patient did not have facial swelling, lymphadenopathy, limited mouth opening, raised temperature, difficulty swallowing or acute necrotizing ulcerative gingivitis (ANUG).</p>	(64)	
31	<p>Antibiotics for the front-line treatment of pulpitis It has been generally accepted that antibiotic therapy is inappropriate as a primary therapy of pulpitis</p>	(65)	
32	<p>Ceftriaxone for the empirical treatment of osteomyelitis in immunocompetent hosts Empiric ceftriaxone in immunocompetent host was considered inappropriate for osteomyelitis</p>	(61)	
33	<p>Antibiotics given more than 24h after blood cultures are drawn Therefore, empirical therapy was considered inappropriate when antibiotics were given past the first 24 h after blood cultures were drawn or when within these first 24 h no treatment was administered or the treatment administered was not active against all the isolated microorganisms or the dosage or route of administration did not accommodate to current standards.</p>	(66)	X
34	<p>Clarithromycin + digoxin <u>Digoxin toxicity can easily develop in patients simultaneously treated with clarithromycin</u> because the latter inhibits P-glycoprotein, a multidrug efflux pump that promotes the renal clearance of digoxin.</p>	(67)	X
35	<p>Erythromycin or Clarithromycin + Statin Clarithromycin co-prescription with some statins is contra-indicated and may cause rhabdomyolysis.</p>	(68)	X

N	Verbatim de chaque définition explicite	Références	Inclusion spécifique de personnes âgées
	Interactions Causing Statin-Induced Myopathy–A : erythromycin + simvastatin or atorvastatin	(69)	
36	Erythromycin or Clarithromycin + Calcium channel blocker Patients who are on a calcium channel blocker should not receive clarithromycin or erythromycin.	(70)	X
37	Telithromycin + Cisapride <u>As with macrolides, the coadministration of cisapride or pimozone with telithromycin is contra-indicated</u> because of the possibility of QTc interval prolongation if exposure to these drugs is increased.	(71)	
38	Telithromycin + Pimozide <u>As with macrolides, the coadministration of cisapride or pimozone with telithromycin is contra-indicated</u> because of the possibility of QTc interval prolongation if exposure to these drugs is increased.	(71)	
39	Moxifloxacin + Sotalol Drug-drug interaction of major severity : sotalol – moxifloxacin. QTc-prolonging agents may enhance the adverse/toxic effect of other QTc-prolonging agents. The effect can be additive, leading to a torsade de pointes.	(72)	
40	Trimethoprim-sulfamethoxazole + spironolactone Prescription of trimethoprim-sulfamethoxazole to elderly patients receiving treatment with spironolactone was associated with a major increase in the risk of hyperkalemia, and this risk greatly exceeded that observed with other commonly used antibiotics for urinary tract infection. We found that trimethoprim–sulfamethoxazole was associated with a marked increase in the risk of sudden death among older patients receiving spironolactone, a finding that we speculate reflects trimethoprim-induced hyperkalemia.... When clinically appropriate, clinicians should consider alternative antibiotics for patients receiving spironolactone.	(73)	X
41	Trimethoprim-sulfamethoxazole + ACEI or ARB In this population-based study spanning 14 years, we found that the use of trimethoprim-sulfamethoxazole was strongly associated with hyperkalemia-related hospitalization among elderly patients who were treated with either an angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or an angiotensin receptor blockers (ARB).	(75)	X
	In older patients receiving ACE inhibitors or ARBs, co-trimoxazole was associated with an increased risk of sudden death; this may reflect sudden death from unrecognized severe hyperkalemia; When patients receiving ACE inhibitors or ARBs require an antibiotic, clinicians should either select antibiotics that do not contain trimethoprim or limit the dose and duration of trimethoprim based therapies, while closely monitoring the serum potassium concentration.	(76)	X
42	Sulfamethoxazole + Warfarin Sulfamethoxazole is a widely used antibiotic. Combined with warfarin, it greatly increases the risk for gastrointestinal bleeding, due to cytochrome P450 enzyme (CYP) 2C9 inhibition.	(77)	
43	Sulfonamide antibiotics + Glyburide <u>Patients with diabetes treated with sulfonylureas, such as glyburide, are at risk for hypoglycemia when taking sulfonamide antibiotics.</u> Digoxin toxicity can easily develop in patients simultaneously treated with clarithromycin because the latter inhibits P-glycoprotein, a multidrug efflux pump that promotes the renal clearance of digoxin.	(67)	X

N	Verbatim de chaque définition explicite	Références	Inclusion spécifique de personnes âgées
44	<p>Metronidazole + 5-Fluoro-uracyl and its prodrugs (capecitabine, doxifluridine, uracil/tegafur) Interactions of 5-FU and its prodrugs (capecitabine, doxifluridine, uracil/tegafur): Metronidazole, decreased 5-FU clearance, resulting in increased toxicity (esp. GI and hematological) without enhanced therapeutic effect. Avoid concomitant use if possible. If used together, monitor for increased toxicity.</p>	(78)	X
45	<p>Nitrofurantoin for long-term suppression; >65 years of age with creatinine clearance rate <60 mL/min According to the updated criteria, the most frequently prescribed inappropriate drugs were nitrofurantoin, long-acting benzodiazepines, amitriptyline, promethazine and cimetidine. (Cited in table) Nitrofurantoin: Number (%) of patients receiving the most common Beers criteria potentially inappropriate medications for all older people irrespective of dose in England and Wales (2008) and US nursing homes (2004) (Cited in table) Nitrofurantoin : Most commonly prescribed drugs in this study based on updated Beers list, by generic drug name and severity of potentially adverse events</p>	(79)	X
46	<p>Clarithromycin in diabetic patients Taking together, these recent studies confirm that certain antimicrobial treatments may hasten hypoglycaemia in older patients with type 2 diabetes. <u>Accordingly, clinicians should be aware that the use of certain antimicrobials, mainly clarithromycin and fluoroquinolones, requires particular attention in diabetic patients and should probably be avoided whenever possible.</u></p>	(68)	X
47	<p>Fluoroquinolones in diabetic patients Taking together, these recent studies confirm that certain antimicrobial treatments may hasten hypoglycaemia in older patients with type 2 diabetes. <u>Accordingly, clinicians should be aware that the use of certain antimicrobials, mainly clarithromycin and fluoroquinolones, requires particular attention in diabetic patients and should probably be avoided whenever possible.</u></p>	(68)	X
48	<p>Intra-venous (IV) ciprofloxacin after 48h when the patient meet the criteria for use of the per os (PO) formulation: For inpatients who had been prescribed ciprofloxacin IV, health records were then reviewed, and patients assessed to determine if IV-PO conversion criteria were met. A patient was eligible for IV-PO dosage form conversion after 48 hours of IV therapy if he/she 1) continued to need an antibiotic; 2) was clinically stable; 3) was capable of tolerating the PO dosage form; and 4) had no factors present that would adversely affect PO bioavailability (e.g. gastrointestinal abnormalities or drug interactions). A ciprofloxacin IV dose was considered "inappropriate" when the patient met the criteria for use of the PO dosage form.</p>	(82)	
49	<p>IV antibiotics when the patient meets the criteria for use of the PO formulation Antibiotic therapy inappropriate when the patient met the criteria for use of the PO treatment according to the IV-Oral antibiotic switch therapy protocol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oral route not compromised - no continuing sepsis or deteriorating clinical condition - no special indication (meningitis, endocarditis, immunosuppression, bone / joint infection, deep abscess, cystic fibrosis) - oral formulation of the drug available 	(83)	

N	Verbatim de chaque définition explicite	Références	Inclusion spécifique de personnes âgées
50	<p>A duration of >7 days for hospitalized patients with non-severe pneumonia, except in proven cases of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection Low-Risk Pneumonia in Ambulatory Care: Ciprofloxacin must be avoided because it has inadequate activity against <i>S. pneumoniae</i>, and its use may promote resistance to other fluoroquinolones. <u>Hospitalized Patients with Non-Severe Pneumonia : A duration of >7 days is not generally recommended, except in the case of proven infections with <i>P. aeruginosa</i>, for which treatment for 15 days seems appropriate.</u></p>	(44)	X
51	<p>Under-dosing of gentamicin was defined as at least 10% below the advised dose (<4.5 mg/kg) To calculate the correct dose of gentamicin (5 mg/kg), actual body weight was used for patients with a body mass index (BMI) < 30 kg/m², and adjusted body weight for patients with BMI > 30 kg/m². 5 Underdosing of gentamicin was defined as at least 10% under the advised dose, i.e. <4.5 mg/kg</p>	(84)	
52	<p>Ciprofloxacin for uncomplicated male gonococcal urethritis <u>non-recommended antibiotic for uncomplicated male gonococcal urethritis :</u> <u>Ciprofloxacin, Amoxicillin</u></p>	(85)	
53	<p>Amoxicillin for uncomplicated male gonococcal urethritis <u>non-recommended antibiotic for uncomplicated male gonococcal urethritis :</u> <u>Ciprofloxacin, Amoxicillin</u></p>	(85)	
54	<p>Azithromycin for gonorrhea <u>The most frequent inappropriately used drugs for gonorrhea treatment were :</u> <u>azithromycin, doxycycline, and amoxicillin.</u></p>	(86)	
55	<p>Doxycycline for gonorrhea <u>The most frequent inappropriately used drugs for gonorrhea treatment were :</u> <u>azithromycin, doxycycline, and amoxicillin.</u></p>	(86)	
56	<p>Antibiotics for probable viral infections antibiotics do not benefit patients with viral infections (87) inappropriate antibiotic prescribing in viral illness (88) The first measure was inappropriate antibiotic therapy for respiratory infections with a likely viral cause. This was defined as a prescription of an antibiotic to be given orally dispensed within 7 days of a diagnosis of a likely viral respiratory infection. (89)</p>	(87)	
57	<p>Azithromycin for late syphilis <u>"Inadequate" treatment of late syphilis : 2 medications used in approximately 10% (n 5) of infections were clearly inappropriate: azithromycin and ciprofloxacin.</u></p>	(86)	
58	<p>Ciprofloxacin for late syphilis <u>"Inadequate" treatment of late syphilis : 2 medications used in approximately 10% (n 5) of infections were clearly inappropriate: azithromycin and ciprofloxacin.</u></p>	(86)	
59	<p>Metronidazole rather than vancomycin for severe <i>Clostridium difficile</i> infections We have previously found that patients diagnosed with <i>Clostridium difficile</i> infections frequently received inappropriate therapeutic regimens (e.g., metronidazole rather than vancomycin for severe disease)</p>	(90)	

N	Verbatim de chaque définition explicite	Références	Inclusion spécifique de personnes âgées
60	<p>Antibiotics for empirical therapy of <i>Clostridium difficile</i> infections (CDI) for patients with mild to moderate illness: Empirical CDI therapy was considered inappropriate for patients with mild to moderate illness (ie, not meeting criteria for severe CDI), unless the patient had recently had CDI (ie, less than 2 weeks since completion of CDI therapy) and was suspected of having a recurrence.</p>	(91)	
61	<p>Amoxicillin–clavulanate–tetracycline combination for the eradication of <i>Helicobacter pylori</i> In conclusion, although the amoxicillin–clavulanate–tetracycline combination is seemingly attractive because of its high in vitro susceptibility, we cannot recommend it for <i>H. pylori</i> eradication</p>	(92)	
62	<p>Scrub typhus: quinolone in severe cases we report the presence of the Ser83Leu mutation in <i>gyrA</i> samples of the Boryong strain of <i>O. tsutsugamushi</i> from 20 patients, suggesting that quinolone may be avoided for the treatment of scrub typhus, particularly in severe cases</p>	(93)	

antibiotic-PIPs: potentially inappropriate prescription of antibiotics; URTI: upper respiratory tract infections; LRTI: lower respiratory tract infections; AECOPD: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; ABU: asymptomatic bacteriuria; ANUG: acute necrotizing ulcerative gingivitis; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB: angiotensin receptor blockers

Références des articles numérotés dans l'Annexe 2 et le Tableau 2 (page 49).

1. Gilberg K, Laouri M, Wade S, Isonaka S. Analysis of medication use patterns: apparent overuse of antibiotics and underuse of prescription drugs for asthma, depression, and CHF. *J Manag Care Pharm.* juin 2003;9(3):232-7.
2. Persell SD, Friedberg MW, Meeker D, Linder JA, Fox CR, Goldstein NJ, et al. Use of behavioral economics and social psychology to improve treatment of acute respiratory infections (BEARI): rationale and design of a cluster randomized controlled trial [1RC4AG039115-01]--study protocol and baseline practice and provider characteristics. *BMC Infect Dis.* 2013;13:290.
3. Gonzales R, Camargo CA, MacKenzie T, Kersey AS, Maselli J, Levin SK, et al. Antibiotic treatment of acute respiratory infections in acute care settings. *Acad Emerg Med.* mars 2006;13(3):288-94.
4. Donnelly JP, Baddley JW, Wang HE. Antibiotic utilization for acute respiratory tract infections in U.S. emergency departments. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1451-7.
5. Nicolle LE, Bentley DW, Garibaldi R, Neuhaus EG, Smith PW. Antimicrobial use in long-term-care facilities. SHEA Long-Term-Care Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* août 2000;21(8):537-45.
6. Ochoa C, Eiros JM, Inglada L, Vallano A, Guerra L. Assessment of antibiotic prescription in acute respiratory infections in adults. The Spanish Study Group on Antibiotic Treatments. *J Infect.* juill 2000;41(1):73-83.
7. Samore MH, Bateman K, Alder SC, Hannah E, Donnelly S, Stoddard GJ, et al. Clinical decision support and appropriateness of antimicrobial prescribing: a randomized trial. *JAMA.* 9 nov 2005;294(18):2305-14.
8. Linder JA, Schnipper JL, Tsurikova R, Yu T, Volk LA, Melnikas AJ, et al. Documentation-based clinical decision support to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections in primary care: a cluster randomised controlled trial. *Inform Prim Care.* 2009;17(4):231-40.
9. Panasiuk L, Lukas W, Paprzycki P. Empirical first-line antibioticotherapy in adult rural patients with acute respiratory tract infections. *Ann Agric Environ Med.* déc 2007;14(2):305-11.
10. 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.

11. Harris RH, MacKenzie TD, Leeman-Castillo B, Corbett KK, Batal HA, Maselli JH, et al. Optimizing antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in an urban urgent care clinic. *J Gen Intern Med.* mai 2003;18(5):326-34.
12. Thorpe JM, Smith SR, Trygstad TK. Trends in emergency department antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections. *Ann Pharmacother.* juin 2004;38(6):928-35.
13. Aspinall SL, Good CB, Metlay JP, Mor MK, Fine MJ. Antibiotic prescribing for presumed nonbacterial acute respiratory tract infections. *Am J Emerg Med.* juin 2009;27(5):544-51.
14. Cantrell R, Young AF, Martin BC. Antibiotic prescribing in ambulatory care settings for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *Clin Ther.* janv 2002;24(1):170-82.
15. Suttajit S, Wagner AK, Tantipidoke R, Ross-Degnan D, Sitthi-amorn C. Patterns, appropriateness, and predictors of antimicrobial prescribing for adults with upper respiratory infections in urban slum communities of Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* mars 2005;36(2):489-97.
16. Hsiao C-J, Marsteller JA, Simon AE. Electronic medical record features and seven quality of care measures in physician offices. *Am J Med Qual.* févr 2014;29(1):44-52.
17. Nambudiri VE. More than skin deep--the costs of antibiotic overuse: a teachable moment. *JAMA Intern Med.* nov 2014;174(11):1724-5.
18. Dallas A, Magin P, Morgan S, Tapley A, Henderson K, Ball J, et al. Antibiotic prescribing for respiratory infections: a cross-sectional analysis of the ReCEnT study exploring the habits of early-career doctors in primary care. *Fam Pr.* févr 2015;32(1):49-55.
19. Gill JM, Fleischut P, Haas S, Pellini B, Crawford A, Nash DB. Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: A national ambulatory network study. *Fam Med.* mai 2006;38(5):349-54.
20. Barlam TF, Morgan JR, Wetzler LM, Christiansen CL, Drainoni M-L. Antibiotics for respiratory tract infections: A comparison of prescribing in an outpatient setting. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 2015;36(2):153-9.
21. Trap B, Hansen EH. Treatment of upper respiratory tract infections - A comparative study of dispensing and non-dispensing doctors. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2002;27(4):289-98.
22. 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.* mai 2014;62(5):907-12.

23. Kotwani A, Holloway K. Antibiotic prescribing practice for acute, uncomplicated respiratory tract infections in primary care settings in New Delhi, India. *Trop Med Int Health*. juill 2014;19(7):761-8.
24. van Buul LW, van der Steen JT, Veenhuizen RB, Achterberg WP, Schellevis FG, Essink RTGM, et al. Antibiotic Use and Resistance in Long Term Care Facilities. *Journal of the American Medical Directors Association* [Internet]. 2012;13(6). Disponible sur: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84862834655&doi=10.1016%2fj.jamda.2012.04.004&partnerID=40&md5=10628c85903e7740fc752c74831f9ae4>
25. Ebell MH, Radke T. Antibiotic use for viral acute respiratory tract infections remains common. *Am J Manag Care*. 1 oct 2015;21(10):e567-575.
26. Al-Omari M, Yahia G, Khader Y, Batieha A, Dauod AS. Antibiotics in upper respiratory tract infections: Appropriateness of the practice in Jordan. *Jordan Medical Journal*. 2010;44(4):413-9.
27. Pittenger K, Williams BL, Mecklenburg RS, Blackmore CC. Improving acute respiratory infection care through nurse phone care and academic detailing of physicians. *J Am Board Fam Med*. avr 2015;28(2):195-204.
28. Llor C, Monedero MJ, García G, Arranz J, Cots JM, Bjerrum L. Interventions to improve adherence to first-line antibiotics in respiratory tract infections. The impact depends on the intensity of the intervention. *Eur J Gen Pract*. mars 2015;21(1):12-8.
29. Tannenbaum D, Doctor JN, Persell SD, Friedberg MW, Meeker D, Friesema EM, et al. Nudging Physician Prescription Decisions by Partitioning the Order Set: Results of a Vignette-Based Study. *Journal of General Internal Medicine*. mars 2015;30(3):298-304.
30. Linder JA, Bates DW, Platt R. Antivirals and antibiotics for influenza in the United States, 1995--2002. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. août 2005;14(8):531-6.
31. Misurski DA, Lipson DA, Changolkar AK. Inappropriate Antibiotic Prescribing in Managed Care Subjects With Influenza. *American Journal of Managed Care*. sept 2011;17(9):601-U54.
32. Jorgensen LC, Friis Christensen S, Cordoba Currea G, Llor C, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in patients with acute rhinosinusitis is not in agreement with European recommendations. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2013;31(2):101-5.
33. Rún Sigurðardóttir N, Nielsen ABS, Munck A, Bjerrum L. Appropriateness of antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in general practice: Comparison between Denmark and Iceland. *Scand J Prim Health Care*. 2015;33(4):269-74.

34. Clifton NJ, Raghavan U, Birkin J, Jones NS. Prescribing antibiotics for sore throat: adherence to guidelines in patients admitted to hospital. *Postgrad Med J*. juill 2009;85(1005):347-51.
35. Rico-Ferreira P, Palazon-Bru A, Calvo-Perez M, Francisco Gil-Guillen V. Nonadherence to guidelines for prescribing antibiotic therapy to patients with tonsillitis or pharyngotonsillitis: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*. juill 2015;31(7):1319-22.
36. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Cannon CR, Roland PS, Simon GR, Kumar KA, et al. Clinical Practice Guideline: Acute Otitis Externa. *Otolaryngol Head Neck Surg*. févr 2014;150:S1-24.
37. Leibovitz E, Dagan R. Antibiotic treatment for acute otitis media. *Int J Antimicrob Agents*. août 2000;15(3):169-77.
38. Vergidis P, Hamer DH, Meydani SN, Dallal GE, Barlam TF. Patterns of antimicrobial use for respiratory tract infections in older residents of long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc*. juin 2011;59(6):1093-8.
39. Uscher-Pines L, Mulcahy A, Cowling D, Hunter G, Burns R, Mehrotra A. Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections in Direct-to-Consumer Telemedicine Visits. *JAMA Intern Med*. juill 2015;175(7):1234-5.
40. Albert RH. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. *American Family Physician*. 2010;82(11):1345-50.
41. Dempsey PP, Businger AC, Whaley LE, Gagne JJ, Linder JA. Primary care clinicians' perceptions about antibiotic prescribing for acute bronchitis: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 12 déc 2014;15:194.
42. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. *Canadian Respiratory Journal*. 2007;14(SUPPL. B):5B-32B.
43. Johnson D, Carriere KC, Jin Y, Marrie T. Appropriate antibiotic utilization in seniors prior to hospitalization for community-acquired pneumonia is associated with decreased in-hospital mortality. *J Clin Pharm Ther*. juin 2004;29(3):231-9.
44. Thiem U, Heppner H-J, Pientka L. Elderly Patients with Community-Acquired Pneumonia Optimal Treatment Strategies. *Drugs Aging*. 2011;28(7):519-37.
45. Goffinet N, Lecadet N, Cousin M, Peron C, Hardouin J-B, Batard E, et al. Increasing use of third-generation cephalosporins for pneumonia in the emergency department: May some

prescriptions be avoided? *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;33(7):1095-9.

46. Linares LA, Thornton DJ, Strymish J, Baker E, Gupta K. Electronic memorandum decreases unnecessary antimicrobial use for asymptomatic bacteriuria and culture-negative pyuria. *Infect Control Hosp Epidemiol*. juill 2011;32(7):644-8.

47. Nicolle LE, SHEA Long-Term-Care-Committee. Urinary tract infections in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. mars 2001;22(3):167-75.

48. Lim CJ, Stuart RL, Kong DCM. Antibiotic use in residential aged care facilities. *Aust Fam Physician*. avr 2015;44(4):192-6.

49. Lee MJ, Kim M, Kim N-H, Kim C-J, Song K-H, Choe PG, et al. Why is asymptomatic bacteriuria overtreated?: A tertiary care institutional survey of resident physicians. *BMC Infect Dis*. 26 juill 2015;15:289.

50. Egger M, Balmer F, Friedli-Wüthrich H, Mühlemann K. Reduction of urinary catheter use and prescription of antibiotics for asymptomatic bacteriuria in hospitalised patients in internal medicine: Before-and-after intervention study. *Swiss Medical Weekly [Internet]*. 2013;143. Disponible sur: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84878404681&partnerID=40&md5=85313b16377cfb43e4d0cb62914751fd>

51. 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 [Internet]*. 2015;10(7). Disponible sur: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84941313011&partnerID=40&md5=b911a1bcf301ac0e9ee3ad0f75fb9eda>

52. Lin E, Bhusal Y, Horwitz D, Shelburne SA, Trautner BW. Overtreatment of enterococcal bacteriuria. *Arch Intern Med*. 9 janv 2012;172(1):33-8.

53. Cope M, Cevallos ME, Cadle RM, Darouiche RO, Musher DM, Trautner BW. Inappropriate treatment of catheter-associated asymptomatic bacteriuria in a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis*. 1 mai 2009;48(9):1182-8.

54. Trautner BW, Grigoryan L, Petersen NJ, Hysong S, Cadena J, Patterson JE, et al. Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Approach for Urinary Catheter-Associated Asymptomatic Bacteriuria. *JAMA Intern Med*. juill 2015;175(7):1120-7.

55. Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging*. 2005;22(8):627-39.

56. Dalen DM, Zvonar RK, Jessamine PG. An evaluation of the management of asymptomatic catheter-associated bacteriuria and candiduria at the Ottawa Hospital. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2005;16(3):166-70.
57. Manage catheter-related urinary tract infection in the elderly in long-term care by limiting catheter use and avoiding the inappropriate use of antimicrobials. *Drugs and Therapy Perspectives*. 2014;30(7):256-61.
58. Hartley S, Valley S, Kuhn L, Washer LL, Gandhi T, Meddings J, et al. Overtreatment of asymptomatic bacteriuria: identifying targets for improvement. *Infect Control Hosp Epidemiol*. avr 2015;36(4):470-3.
59. Morrison-Pandy LE, Ross CA, Ren D, Garand L. The Role of the Nurse Practitioner and Asymptomatic Urinary Treatments. *JNP-J Nurse Pract*. oct 2015;11(9):903-6.
60. Willems L, Denckens P, Philips H, Henriquez R, Remmen R. Can we improve adherence to guidelines for the treatment of lower urinary tract infection? A simple, multifaceted intervention in out-of-hours services. *J Antimicrob Chemother*. déc 2012;67(12):2997-3000.
61. Phuphuakrat A, Kiertiburanakul S, Malathum K. Factors determining the appropriateness of ceftriaxone usage at the emergency room of a university hospital in Thailand. *J Med Assoc Thai*. juill 2013;96(7):773-81.
62. Oldfield III EC, Wallace MR. The role of antibiotics in the treatment of infectious diarrhea. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2001;30(3):817-36.
63. Sturkenboom M, 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. *British Journal of Clinical Pharmacology*. oct 2005;60(4):438-43.
64. Seager JM, Howell-Jones RS, Dunstan FD, Lewis M a. O, Richmond S, Thomas DW. A randomised controlled trial of clinical outreach education to rationalise antibiotic prescribing for acute dental pain in the primary care setting. *Br Dent J*. 26 août 2006;201(4):217-22; discussion 216.
65. Perić M, Perković I, Romić M, Simeon P, Matijević J, Mehičić GP, et al. The Pattern of Antibiotic Prescribing by Dental Practitioners in Zagreb, Croatia. *Central European journal of public health*. 2015;23(2):83-9.
66. Hernández C, Fehér C, Soriano A, Marco F, Almela M, Cobos-Trigueros N, et al. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. *J Infect*. févr 2015;70(2):135-43.

67. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*. 2 avr 2003;289(13):1652-8.
68. Pea F. Antimicrobial treatment of bacterial infections in frail elderly patients: the difficult balance between efficacy, safety and tolerability. *Curr Opin Pharmacol*. 30 juin 2015;24:18-22.
69. Settergren J, Eiermann B, Mannheimer B. Adherence to drug label recommendations for avoiding drug interactions causing statin-induced myopathy--a nationwide register study. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e69545.
70. Wallace J, Paauw DS. Appropriate prescribing and important drug interactions in older adults. *Med Clin North Am*. mars 2015;99(2):295-310.
71. Brown SD. Benefit-risk assessment of telithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Drug Safety*. 2008;31(7):561-75.
72. Bertoli R, Bissig M, Caronzolo D, Odorico M, Pons M, Bernasconi E. Assessment of potential drug-drug interactions at hospital discharge. *Swiss Medical Weekly [Internet]*. 2010;140(JULY). Disponible sur: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-79960441195&partnerID=40&md5=5ee6f7f568df55bedba1455ec84aaca4>
73. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Yao Z, Hellings C, Garg AX, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. *BMJ*. 2011;343:d5228.
74. Antoniou T, Hollands S, Macdonald EM, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. *CMAJ*. 3 mars 2015;187(4):E138-143.
75. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med*. 28 juin 2010;170(12):1045-9.
76. Fralick M, Macdonald EM, Gomes T, Antoniou T, Hollands S, Mamdani MM, et al. Cotrimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ*. 30 oct 2014;349:g6196.
77. Lindh JD, Andersson ML, Mannheimer B. Adherence to guidelines for avoiding drug interactions associated with warfarin--a Nationwide Swedish Register Study. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e97388.

78. Blower P, De Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2005;55(2):117-42.
79. van der Hooft CS, Jong GW 't, Dieleman JP, Verhamme KMC, van der Cammen TJM, Stricker BHC, et al. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria--a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. août 2005;60(2):137-44.
80. Shah SM, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Cook DG. Quality of prescribing in care homes and the community in England and Wales. *Br J Gen Pract*. mai 2012;62(598):e329-336.
81. Eze UIH, Olowu AO. Prescribing Patterns and Inappropriate Use of Medications in Elderly Outpatients in a Tertiary Hospital in Nigeria. *Trop J Pharm Res*. févr 2011;10(1):19-25.
82. Ho BP, Lau TTY, Balen RM, Naumann TL, Jewesson PJ. The impact of a pharmacist-managed dosage form conversion service on ciprofloxacin usage at a major Canadian teaching hospital: a pre- and post-intervention study. *BMC Health Serv Res*. 2005;5:48.
83. McLaughlin CM, Bodasing N, Boyter AC, Fenelon C, Fox JG, Seaton RA. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. *QJM*. oct 2005;98(10):745-52.
84. Cobussen M, Hira V, de Kort JML, Posthouwer D, Stassen PM, Haeseker MB. Gentamicin is frequently underdosed in patients with sepsis in the emergency department. *Netherlands Journal of Medicine*. 2015;73(9):443-4.
85. Falchi A, Lasserre A, Gallay A, Blanchon T, Sednaoui P, Lassau F, et al. A survey of primary care physician practices in antibiotic prescribing for the treatment of uncomplicated male gonococcal urethritis. *BMC Fam Pract*. 2011;12:35.
86. Uuskula A, McNutt LA, Dehovitz J. Treatment of sexually transmitted diseases in Estonia - Consistency with the evidence-based medicine principles. *Sex Transm Dis*. oct 2004;31(10):631-5.
87. Price EL, Mackenzie TD, Metlay JP, Camargo CA, Gonzales R. A computerized education module improves patient knowledge and attitudes about appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infections. *Patient Educ Couns*. déc 2011;85(3):493-8.
88. Park S, Soumerai SB, Adams AS, Finkelstein JA, Jang S, Ross-Degnan D. Antibiotic use following a Korean national policy to prohibit medication dispensing by physicians. *Health Policy Plan*. sept 2005;20(5):302-9.

89. Cadieux G, Tamblyn R, Dauphinee D, Libman M. Predictors of inappropriate antibiotic prescribing among primary care physicians. *Can Med Assoc J.* 9 oct 2007;177(8):877-83.
90. Saade E, Deshpande A, Kundrapu S, Sunkesula VCK, Guerrero DM, Jury LA, et al. Appropriateness of empiric therapy in patients with suspected *Clostridium difficile* infection. *Current Medical Research and Opinion.* 2013;29(8):985-8.
91. Jury LA, Tomas M, Kundrapu S, Sitzlar B, Donskey CJ. A *Clostridium difficile* infection (CDI) stewardship initiative improves adherence to practice guidelines for management of CDI. *Infect Control Hosp Epidemiol.* nov 2013;34(11):1222-4.
92. Cheon JH, Kim SG, Kim JM, Kim N, Lee DH, Kim JS, et al. Combinations containing amoxicillin-clavulanate and tetracycline are inappropriate for *Helicobacter pylori* eradication despite high in vitro susceptibility. *J Gastroenterol Hepatol.* oct 2006;21(10):1590-5.
93. Jang H-C, Choi S-M, Jang MO, Ahn J-H, Kim U-J, Kang S-J, et al. Inappropriateness of quinolone in scrub typhus treatment due to *gyrA* mutation in *Orientia tsutsugamushi* boryong strain. *Journal of Korean Medical Science.* 2013;28(5):667-71.

Annexe 3. Définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques (PPI-atb) selon le type de caractère inapproprié (Revue systématique de la littérature)

Domain	Explicit definition of potentially inappropriate prescription
Overuse	
URTIs	<p>Antibiotic for nasopharyngitis (common cold), acute laryngitis and tracheitis</p> <p>Antibiotics for influenza unless patients have high fever, severe cough, or abscesses</p> <p>Antibiotics for rhinosinusitis : Possible overprescribing if symptom duration <5 days <u>or</u> no fever ; Probable overprescribing if symptom duration <5 days <u>and</u> no fever</p> <p>Antibiotics for viral tonsillitis</p> <p>Systemic antimicrobials for uncomplicated acute otitis externa: unless there is extension outside the ear canal or the presence of specific host factors that indicate a need for systemic treatment</p>
LRTI	<p>Antibiotics for bronchitis</p> <p>Antibiotics in the prophylaxis of AECOPD</p> <p>Antibiotics for viral pneumonia or pleurisy</p> <p>Antibiotics for infiltrate on a chest X-ray in the absence of clinically significant symptoms</p> <p>Antibiotics for respiratory symptoms in advanced dementia at the end of life</p>
Genito-urinary tract	<p>Antibiotics for ABU (with or without a urinary catheter) except for pregnant patients and those undergoing traumatic urologic procedures in which mucosal bleeding is anticipated</p>
Skin and soft tissues	<p>Antibiotics for skin wounds without cellulitis, sepsis, or osteomyelitis</p> <p>Antibiotics for small (<5 cm), localized abscess without significant surrounding cellulitis</p> <p>Antibiotics for decubitus ulcer in an individual at the end of life</p>
Gastro-intestinal tract	<p>Routine empirical use of antibiotics for infectious diarrhoea</p> <p>Antibiotics for acute vomiting or diarrhoea in the absence of a positive culture for <i>Shigella</i> or <i>Salmonella</i> or a positive toxin assay for <i>Clostridium difficile</i></p>
Dental care	<p>Antibiotics for acute dental pain: unless patient have facial swelling, lymphadenopathy, limited mouth opening, raised temperature, difficulty swallowing or ANUG</p> <p>Antibiotics for the front-line treatment of pulpitis</p>
Viral infections	<p>Antibiotics for probable viral infections</p>
Underuse	
Bloodstream	<p>Antibiotics given more than 24h after blood cultures are drawn</p>

Inappropriate choice of antibiotic

URTI	<p>Doxycycline in acute pharyngitis</p> <p>Doxycycline in acute sinusitis</p> <p>Doxycycline for acute tonsillitis</p> <p>Treatments other than amoxicillin and/or penicillin V for acute pharyngotonsillitis</p> <p>Erythromycin as an empirical treatment in acute otitis media</p> <p>Trimethoprim-sulfamethoxazole as an empirical treatment in acute otitis media</p>
LRTI	<p>Single agents for community-acquired pneumonia: cefaclor, ceftriaxone, cloxacillin, minocycline, tetracycline, vancomycin, sulphamethoxazole, sulphasalazine, trimethoprim, nitrofurantoin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, metronidazole, gentamycin, tobramycin, clindamycin</p> <p>Ciprofloxacin for low-risk pneumonia in ambulatory care</p> <p>Third-generation cephalosporin as a first-line treatment of community pneumonia in patients without a comorbid condition or aged ≤ 65</p>
Genito-urinary tract	<p>Quinolones for the first-line treatment of lower urinary tract infections</p> <p>Other treatments for the first-line treatment of lower urinary tract infections (amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, fosfomycin, azithromycin, cefadroxil, cefuroxime, doxycycline, itraconazole and fluconazole)</p>
Skin and soft tissues	<p>Ceftriaxone for the empirical treatment of skin and soft tissue infections in immunocompetent hosts</p>
Gastro-intestinal tract	<p>Single and/or combination therapies which do not cover facultative and aerobic Gram-negative bacteria, anaerobic microorganisms or β-lactamase-producing Gram-negative bacilli for the initial treatment of secondary intra-abdominal infections</p>
Bone and joint	<p>Ceftriaxone for the empirical treatment of osteomyelitis in immunocompetent hosts</p>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<p>Ciprofloxacin for uncomplicated male gonococcal urethritis</p> <p>Amoxicillin for uncomplicated male gonococcal urethritis</p> <p>Azithromycin for gonorrhoea</p> <p>Doxycycline for gonorrhoea</p>
<i>Treponema pallidum</i>	<p>Azithromycin for late syphilis</p> <p>Ciprofloxacin for late syphilis</p>
<i>Clostridium difficile</i>	<p>Metronidazole rather than vancomycin for severe <i>Clostridium difficile</i> infections</p> <p>Antibiotics for empirical therapy of <i>Clostridium difficile</i> infections (CDIs) for patients with mild to moderate illness (i.e. not meeting criteria for severe CDI) - unless the recurrence of a recent CDI is suspected</p>
<i>Helicobacter pylori</i>	<p>Amoxicillin-clavulanate-tetracycline combination for the eradication of <i>Helicobacter pylori</i></p>
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	<p>Scrub typhus: quinolone in severe cases</p>

Misuse	
Administration route	<p>Intra-venous (IV) ciprofloxacin after 48h when the patient meet the criteria for use of the per os (PO) formulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - need to continue antibiotic treatment - patient clinically stable - patient capable of tolerating the PO formulation - and no factors present that would adversely affect PO bioavailability (e.g. gastrointestinal abnormalities or drug interactions). <p>IV antibiotics when the patient meets the criteria for use of the PO formulation according to the IV-PO antibiotic switch protocol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oral route not compromised - no continuing sepsis or deteriorating clinical condition - no special indication (meningitis, endocarditis, immunosuppression, bone / joint infection, deep abscess, cystic fibrosis) - oral formulation of the drug is available
Duration	A duration of >7 days for hospitalized patients with non-severe pneumonia, except in proven cases of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection
Dosage	Under-dosing of gentamicin was defined as at least 10% below the advised dose (<4.5 mg/kg)

Drug-drug interactions	
Macrolides	<p>Clarithromycin + digoxin</p> <p>Erythromycin or clarithromycin + statin</p> <p>Erythromycin or clarithromycin + calcium channel blocker</p> <p>Telithromycin + cisapride</p> <p>Telithromycin + pimozide</p>
Fluoro-quinolones	Moxifloxacin + sotalol
Sulfonamides	<p>Trimethoprim-sulfamethoxazole + spironolactone</p> <p>Trimethoprim-sulfamethoxazole + ACEI or ARB</p> <p>Sulfamethoxazole + warfarin</p> <p>Sulphonamide antibiotics + glyburide</p>
Imidazoles	Metronidazole + 5-fluoro-uracil and its prodrugs (capecitabine, doxifluridine, uracil/tegafur)

Drug-disease interactions	
Nitrofurantoin	Nitrofurantoin for long-term suppression; >65 years of age with creatinine clearance rate <60 mL/min
Macrolides	Clarithromycin in diabetic patients
Fluoro-quinolones	Fluoroquinolones in diabetic patients

Annexe 4. Liste des critères COREQ respectés pour l'étude qualitative

Critères	Localisation
Domaine 1 : Equipe de recherche	
Caractéristiques personnelles	
1 <u>Enquêteur/animateur</u> Animateur : NB / observateur : CF	Chapitre III.II.C.2
2 <u>Titres académiques</u> NB : Médecin, Etudiant en thèse d'Université / CF : Médecin généraliste remplaçant, étudiante en thèse de doctorat de médecine	
3 <u>Activité</u> NB : Médecin hospitalier infectiologue, chercheur / CF : Médecin généraliste remplaçant	
4 <u>Genre</u> NB : homme / CF : femme	
5 <u>Expérience, formation</u> NB, CF : Etudes médicales	
Relations avec les participants	
6 <u>Relation antérieure</u> Pas de relation antérieure entre chercheurs et participants	Chapitre III.II.C.1
7 <u>Connaissance des participants au sujet de l'enquêteur</u> Présentation de l'équipe de recherche au début des entretiens collectifs	Chapitre III.II.C.2
8 <u>Caractéristiques de l'enquêteur</u> Présentation de l'équipe de recherche et du projet de recherche en début d'entretien	Chapitre III.II.C.2
Domaine 2 : Conception de l'étude	
Cadre théorique	
9 <u>Orientation méthodologique</u> Analyse de discours	Chapitre III.II.D.1
Sélection des participants	
10 <u>Echantillonnage</u> Dirigé : médecins impliqués dans le bon usage des antibiotiques à l'hôpital (infectiologues, gériatres, autres spécialistes hospitaliers)	Chapitre III.II.C.1
11 <u>Prise de contact</u> Courrier électronique via la liste de diffusion nationale des infectiologues (infectio-Flash) pour le premier groupe puis recrutement avec le soutien du groupe infectio-gériatrie GinGer	Chapitre III.II.C.1
12 <u>Taille de l'échantillon</u> 6 à 8 participants par entretien collectif	Chapitre III.II.C.1
13 <u>Non-participation</u>	

Critères	Localisation
Aucune	
Contexte	
14 <u>Cadre de la collecte de données</u> Salle de travail de centres hospitaliers (salle de travail d'un hôtel pour 1 groupe)	
15 <u>Présence de non-participants</u> Pas d'autre personne ayant assisté aux rencontres	Chapitre III.II.C.2
16 <u>Description de l'échantillon</u> Oui	Annexe 5
Recueil de données	
17 <u>Guide d'entretien</u> Choix des antibiotiques à discuter par les participants puis discussion ouverte avec relances sur la formulation de définitions explicites. Adaptation du guide d'entretien entre chaque entretien collectif avec le comité de pilotage.	Chapitre III.II.C.2
18 <u>Entretiens répétés</u> 4 entretiens collectifs	Chapitre III.II.C.1
19 <u>Enregistrement audio/visuel</u> Enregistrement audio + vidéo de chaque entretien	Chapitre III.II.C.2
20 <u>Cahier de terrain</u> Des notes ont été prises lors de chaque entretien collectif (liste des antibiotiques choisis, observations, ...)	Chapitre III.II.C.2
21 <u>Durée</u> 2 heures pour chaque entretien	Chapitre III.II.C.2
22 <u>Seuil de saturation</u> La suffisance des données a été discutée dans les limites de l'étude	Chapitre III.V.E
23 <u>Retour des retranscriptions</u> Validation des définitions par l'ensemble des participants	Chapitre III.II.E
<u>Domaine 3 : Analyse et résultats</u>	
Analyse des données	
24 <u>Nombre de personnes codant les données</u> 2 chercheurs indépendants (NB et CF). Les divergences ont été discutées et résolues par consensus entre les 2 chercheurs avec validation systématique du comité de pilotage.	Chapitre III.II.D.1
25 <u>Description de l'arbre de codage</u> Oui (disponible sur demande)	
26 <u>Détermination des thèmes</u> Thèmes déterminés a priori : l'objectif était d'identifier les éléments du verbatim faisant référence à des définitions explicites de Prescriptions Potentiellement Inappropriées d'Antibiotiques. Thèmes déterminés à partir des données : antibiotiques, agents pathogènes, sites infectieux et autres notions ou concepts.	Chapitre III.II.B et Chapitre III.II.D

	Localisation
<p style="text-align: center;">Critères</p> <p>27 <u>Logiciel</u> NVivo® 11</p>	<p>Chapitre III.II.D.1</p>
<p>28 <u>Vérification par les participants</u> Oui : validation externe par un groupe d'experts indépendants de l'équipe de recherche qui n'avaient pas pris part aux entretiens collectifs puis validation par l'ensemble des participants aux entretiens collectifs.</p>	<p>Chapitre III.II.E</p>
<p>Rédaction</p>	
<p>29 <u>Citations présentées</u> Non</p>	
<p>30 <u>Cohérence des données et des résultats</u> Formulation de définitions explicites au plus proche des éléments du verbatim avec validation du comité de pilotage, des experts indépendants et de l'ensemble des participants.</p>	<p>Tableau 3, Tableau 4, Annexe 6</p>
<p>31 <u>Clarté des thèmes principaux</u> Les définitions ont été classées selon les domaines de pathologies infectieuses concernés, selon le type de caractère inapproprié. Les conditions d'application des définitions sont énoncées en préambule des résultats.</p>	
<p>32 <u>Clarté des thèmes secondaires</u> Les définitions ont été classées selon les domaines de pathologies infectieuses concernés, selon le type de caractère inapproprié. Les conditions d'application des définitions sont énoncées en préambule des résultats.</p>	

Annexe 5. Caractéristiques des participants aux entretiens collectifs (étude qualitative)

Caractéristiques	Participants n= 28
Age (médiane [min ; max])	40 [28 ; 61]
Année de thèse de médecine (médiane [min ; max])	2006 [1986 ; 2016]
Sexe féminin	10 (35.7%)
Activité de gestion du bon usage des antibiotiques	22 (78.6%)
Type d'hôpital	
Hôpital Universitaire	19 (67.8%)
Hôpital général	9 (32.2%)
Spécialité Médicale	
Gériatre	12 (42.8%)
Infectiologue	11 (39.3%)
Gériatre and Infectiologue	2 (7.2%)
Autres (médecins généralistes, dermatologue, pharmacien hospitalier)	3 (10.7%)

Annexe 6. Définitions explicites selon le type de caractère potentiellement inapproprié de la prescription d'antibiotique (étude qualitative)

Ces définitions ne peuvent s'utiliser que sous deux conditions :

- i) en dehors de tout contexte de gravité du patient
- ii) sans notion d'allergie médicamenteuse

Domaines	Définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées Il est potentiellement inapproprié de ...
Sur-utilisation (n = 15 ; 23%)	
Voies urinaires	- prescrire des antibiotiques pour une colonisation urinaire (sans chirurgie sur les voies urinaires, quel que soit le pathogène identifié (BLSE...))
Voies aériennes inférieures	- prescrire une bi-antibiothérapie dans une pneumonie - prescrire des antibiotiques pour une pneumonie virale
Peau et parties molles	- prescrire des antibiotiques topiques (hors décontamination cutanée de <i>Staphylococcus aureus</i>) - prescrire un antibiotique pour une plaie sans dermo-hypodermite
Système digestif	- prescrire des antibiotiques en probabiliste pour une diarrhée
Tous sites infectieux	- prescrire des antibiotiques pour une élévation isolée de la CRP - prescrire des aminosides en dehors de signes de gravité
Virus	- prescrire des antibiotiques pour une grippe
Posologie	- prescrire de la rifampicine à la posologie de 20mg/kg/j
Durée de traitement	- prescrire des aminosides plus de 3 jours - prescrire des aminosides plus d'une journée - prescrire plus de 7 jours d'antibiotiques - prescrire plus de 7 jours d'antibiotiques pour une pneumonie
Association d'antibiotiques	- prescrire une association de deux aminosides
Sous-utilisation (n = 3 ; 5%)	
Posologie	- utiliser la formule de Cockcroft & Gault pour estimer la fonction rénale en vue d'adapter les posologies d'antibiotiques

- réduire la posologie des aminosides en cas d'insuffisance rénale
- prescrire de la vancomycine sans faire une dose de charge

Mésusage : choix inapproprié (n = 40 ; 62%)

Voies urinaires	<ul style="list-style-type: none"> - prescrire de la nitrofurantoïne dans une infection urinaire (hors cystite) - prescrire de la norfloxacine dans une infection urinaire (hors cystite) - prescrire de l'amoxicilline dans une infection urinaire masculine (hors entérocoque) - prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une infection urinaire masculine - prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique en probabiliste dans une infection urinaire - prescrire des C3G pour une cystite - prescrire des C4G pour une cystite - prescrire des fluoroquinolones en probabiliste dans une infection urinaire - prescrire des fluoroquinolones en première intention dans une cystite
Voies aériennes inférieures	<ul style="list-style-type: none"> - prescrire de la ceftriaxone dans une pneumonie aiguë communautaire documentée à pneumocoque - prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une pneumonie aiguë communautaire documentée à pneumocoque - prescrire des C3G injectables dans une pneumonie communautaire sans signes de gravité - prescrire des fluoroquinolones en première intention dans une pneumonie - prescrire un macrolide dans une pneumonie communautaire hors légionellose
Voies aériennes supérieures	<ul style="list-style-type: none"> - prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une otite moyenne aiguë - prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une sinusite maxillaire - prescrire des C3G dans une infection ORL - prescrire une fluoroquinolone en première intention dans une infection ORL
Peau et parties molles	<ul style="list-style-type: none"> - prescrire toute autre molécule que de l'amoxicilline sur une dermo-hypodermite aiguë bactérienne du membre inférieur
Système digestif	<ul style="list-style-type: none"> - prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique dans une infection digestive nosocomiale - prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique en première intention dans une infection digestive
Tous sites infectieux	<ul style="list-style-type: none"> - prescrire des C3G orales (en dehors du relai dans la pyélonéphrite aiguë chez la femme) - prescrire des fluoroquinolones en probabiliste chez un patient ayant été traité par fluoroquinolones dans les 6 mois précédents - prescrire des fluoroquinolones en première intention hors infection urinaire masculine ou pyélonéphrite aiguë - prescrire de la ceftriaxone plutôt que du cefotaxime tant que la voie veineuse est en place - prescrire une fluoroquinolone si on peut prescrire une C3G - prescrire de l'ertapénème en première intention

- prescrire de l'imipénème si le méropénème peut être utilisé

Infections non documentées	<ul style="list-style-type: none">- prescrire des carbapénèmes en probabiliste- prescrire des fluoroquinolones en probabiliste.- prescrire du cotrimoxazole en probabiliste (hors suspicion de pneumocystose)- prescrire de la rifampicine en probabiliste- prescrire de l'ertapénème en probabiliste
-----------------------------------	---

Infections communautaires	<ul style="list-style-type: none">- prescrire des antibiotiques anti staphylocoques résistants à la méticilline (vancomycine, teicoplanine, daptomycine, linezolide, dalbavancine) en probabiliste dans une infection communautaire- prescrire des C4G dans une infection communautaire- prescrire des carbapénèmes dans une infection communautaire- prescrire de la tazocilline dans une infection communautaire
----------------------------------	---

<i>Clostridium difficile</i>	<ul style="list-style-type: none">- prescrire du métronidazole dans une infection à <i>Clostridium difficile</i>
-------------------------------------	--

<i>Pseudomonas</i>	<ul style="list-style-type: none">- prescrire des fluoroquinolones en monothérapie en première intention pour une infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
---------------------------	---

<i>Salmonella</i>	<ul style="list-style-type: none">- prescrire des fluoroquinolones en première intention dans une salmonellose
--------------------------	--

Mésusage : modalités d'utilisation (n = 7 ; 11%)

Ostéo-articulaire	<ul style="list-style-type: none">- prescrire des antibiotiques dans une infection ostéo-articulaire en probabiliste avant réalisation de prélèvements microbiologiques fiables
--------------------------	---

Posologie	<ul style="list-style-type: none">- ne pas réévaluer la posologie selon l'évolution de la fonction rénale
------------------	---

Association d'antibiotiques	<ul style="list-style-type: none">- associer amoxicilline-acide clavulanique et métronidazole- prescrire de la rifampicine en monothérapie
------------------------------------	---

Surveillance biologique	<ul style="list-style-type: none">- doser les concentrations plasmatiques au pic et résiduelle d'aminosides- prescrire un glycopeptide sans surveillance des concentrations plasmatiques
--------------------------------	---

Voie d'administration	<ul style="list-style-type: none">- prescrire des aminosides par voie sous-cutanée
------------------------------	--

C3G : Céphalosporines de Troisième Génération ; C4G : Céphalosporines de Quatrième Génération

Annexe 7. Exemple de préparation des définitions explicites de PPI-atb pour le panel d'experts du Delphi.

N° Exemple	Source	Définition Originale de PPI-atb	Définitions similaires	Traduction en français	Définition proposée (fusion lorsque nécessaire) Il est potentiellement inapproprié de ...	Scope	Statut
1	Etude Qualitative	prescrire une association de deux aminosides	Non, unique		prescrire une association de deux aminosides	Oui	Inclue
2	Revue de la littérature	Antibiotics for ABU (with or without a urinary catheter) except for pregnant patients and those undergoing traumatic urologic procedures in which mucosal bleeding is anticipated	Oui à fusionner	Prescrire des antibiotiques pour une colonisation urinaire (avec ou sans sonde urinaire), hors grossesse ou encadrement d'une procédure urologique à risque	prescrire des antibiotiques pour une colonisation urinaire, avec ou sans sonde vésicale (sauf chirurgie des voies urinaires), quel que soit le pathogène identifié	Oui	Inclue
3	Etude Qualitative	prescrire des antibiotiques pour une colonisation urinaire (sans chirurgie sur les voies urinaires, quel que soit le pathogène identifié (BLSE...))	Oui, à fusionner				
4	Revue de la littérature	Clarithromycin + digoxin	Unique	Associer clarithromycine + digoxine		Non	Exclue

- Exemple 1 : conservation de la définition telle que proposée dans l'étude qualitative
- Exemple 2 et 3 : traduction de la définition anglaise de la revue systématique de la littérature. Les deux définitions explicites sont similaires et ont fait l'objet d'une fusion, reprenant l'ensemble des notions des deux définitions originales
- Exemple 4 : la définition concerne les interactions médicamenteuses, elle a été exclue car elle ne correspond pas au scope de l'étude

